

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Síntesis de neurolépticos potenciales : isósteros tiofénicos del
haloperidol**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Jesús del Agua Pérez

DIRECTOR:

Alberto Sánchez Alvarez-Insúa

Madrid, 2015

t1
547
AGU

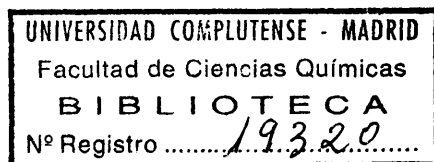


SINTESIS DE NEUROLEPTICOS POTENCIALES ISOSTEROS TIOFENICOS DEL HALOPERIDOL

MEMORIA

que para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas
presenta

María Jesús del Agua Pérez



Madrid, Abril de 1978

El trabajo que se describe en esta Memoria ha sido realizado en el Instituto de Química Médica del C.S.I.C., bajo la dirección del Dr. D. Alberto Sánchez Alvarez-Insúa, a quien expreso aquí mi sincero agradecimiento.

Asimismo, agradezco al Dr. D. Ramón Madroño Peláez, Director del citado Instituto, su amable acogida en el mismo, y al Dr. D. Carlos Corral Saleta, su interés y apoyo durante la realización de esta Tesis.

Por último, deseo hacer constar mi reconocimiento a la Comisaría del Plan de Desarrollo - por la Beca que me fué concedida para la realización de este trabajo.

I N D I C E

Página

Introducción General	2
CAPITULO I : La sustitución bioisótera como criterio de selección estructural	6
CAPITULO II : Interés terapéutico del Halo- peridol y compuestos relacionados	24
CAPITULO III: Síntesis de γ -(4-(p-cloroben- cil)-4-hidroxipiperidino) butirotienonas y β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propio tienonas	31
1.- Método de Síntesis empleado	32
2.- Orígen de los productos de partida . .	33
2.1. Derivados halogenados del tiofeno	33
2.1.1. Derivados bromados del tiofeno	34
2.1.2. Derivados clorados del tiofeno	38
2.2. Tienilclorocetonas	47

2.2.1. γ -Clorobutirotienonas	48
A.- γ -Clorobutirotienonas obtenidas a par- tir de bromotiofenos.	48
B.- γ -Clorobutirotienonas obtenidas a par- tir de clorotiofenos.	60
2.2.2. β -Cloropropiotienonas.	65
A.- β -Cloropropiotienonas obtenidas a par- tir de bromotiofenos.	65
B.- β -Cloropropiotienonas obtenidas a par- tir de clorotiofenos.	72
2.3. Síntesis de la 4-(p-clorobencil)- -4-hidroxipiperidina	76
3.1. Síntesis de las γ -(4-(p-clorobencil)- -4-hidroxipiperidino)butirotienonas y β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipi- peridino) propiotienonas	77
CAPITULO IV : Estudio farmacológico de los isós- teros tiofénicos del Haloperidol obtenidos . . .	86

CAPITULO V : Parte Experimental

89

I. Preparación de los derivados halogenados del tiofeno	91
A. Derivados bromados	91
B. Derivados clorados	98
II. Síntesis de γ -clorobutirotienonas y β -cloropropiotienonas	102
A. γ -Clorobutirotienonas	102
B. β -Cloropropiotienonas	119
III. Síntesis de 1-bencil-4-p-clorobencil-4-hidroxipiperidina.	134
- Síntesis de 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina	135
IV. A. Síntesis de γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butirotienonas	136
B. Síntesis de β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propiotienonas	146

Página

CAPITULO VI. Conclusiones 157

BIBLIOGRAFIA 163

INTRODUCCION GENERAL

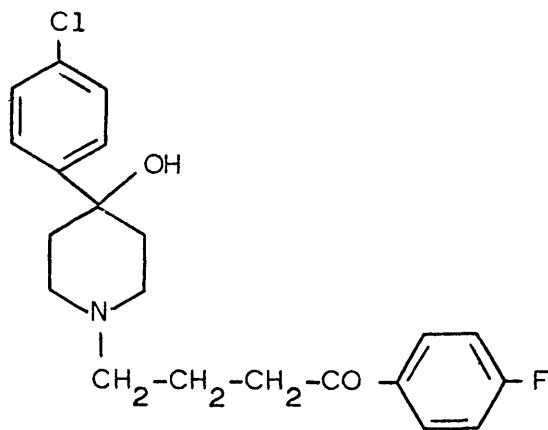
INTRODUCCION GENERAL

El Instituto de Química Médica del C.S.I.C., en el que se ha realizado el presente trabajo, viene dedicando una especial atención, dentro de la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, a la síntesis de compuestos, que a partir de un prototipo de acción farmacológica probada, resulten de la sustitución de determinadas porciones o grupos funcionales por otros de conformación, tamaño y reactividad similares.

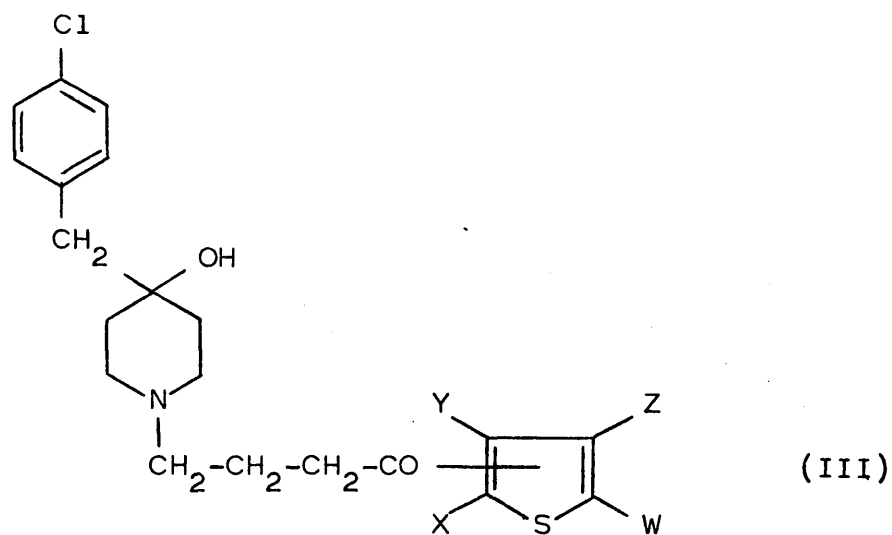
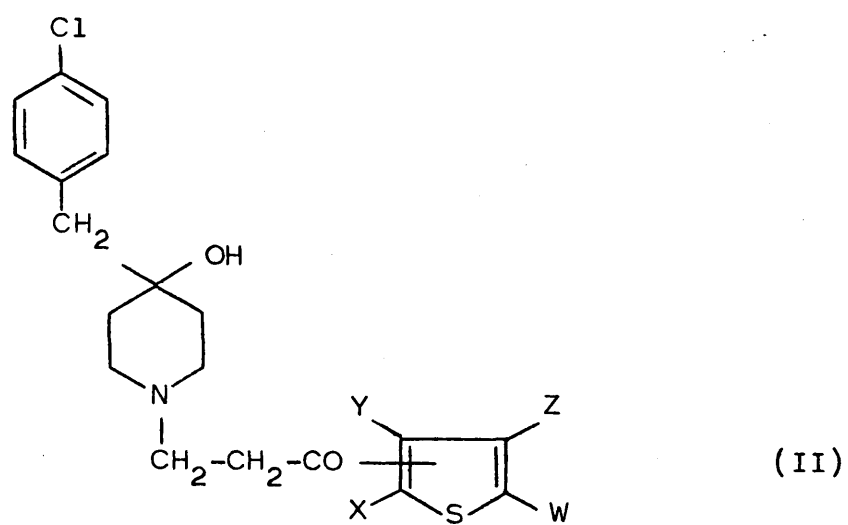
Tal es el caso de los núcleos de benceno y tiofeno cuyo isosterismo químico tiene su bioequivalencia en una acción farmacológica similar.

Siguiendo este criterio, y dentro de un programa más amplio que abarca diferentes tipos de compuestos con acciones diversas: neuroléptica, antihipertensora, anoréxica, etc.; en la presente Memoria se describe la síntesis de una serie de compuestos referibles al haloperidol, γ -(4-clorofenil-4-hidroxipiperidino)-p-fluorobutirofenona (I), de acción potencial depresante sobre el sistema nervioso central, en los que el núcleo de p-fluorobenceno ha sido sustituido por un núcleo de halotiofeno.

Así, el capítulo I de la presente Memoria está dedicado a la justificación teórica del método empleado, es decir, la sustitución bioisóster, aplicada al caso de los sistemas benceno-tiofeno. El capítulo II justifica, desde el punto de vista de su utilidad terapéutica, las estructuras seleccionadas, y finalmente, la parte teórica se concluye con el capítulo III en el que se analizan los métodos de síntesis empleados en la obtención de dos series de compuestos: γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)-propiotienonas (II); y γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)-butirotienonas (III); los resultados obtenidos y los métodos que permitieron establecer



(I)



la estructura de los compuestos obtenidos.

A continuación, en la Parte experimental, se describen detalladamente las experiencias realizadas y se concluye con una lista de referencias bibliográficas consultadas.

C A P I T U L O I

LA SUSTITUCION BIOISOSTERA COMO CRITERIO DE

SELECCION ESTRUCTURAL

CAPITULO I.

LA SUSTITUCION BIOISOSTERA COMO CRITERIO DE SELECCION ESTRUCTURAL.

Desde un planteamiento ideal, el diseño de un nuevo fármaco debería partir de un conocimiento profundo de su mecanismo de acción "in vivo". Pero dicho mecanismo es - extraordinariamente complejo, y supone la suma de diversos aspectos parciales: capacidad de llegar al lugar de acción, de unirse a él con los denominados receptores celulares, así como abandonarlos a posteriori como tal o transformado; que, en la mayoría de los casos, no son suficientemente conocidos. Esta insuficiencia de conocimiento de las relaciones entre estructura química y actividad biológica conlleva la imposibilidad de un diseño racional, obligándonos a utilizar métodos empíricos basados en resultados previos en el campo de la actividad deseada o en otros afines.

No obstante, dentro del campo de la Química Médica ha venido desarrollandose un método que elimina en parte

este planteamiento empírico, basado en la sustitución de un átomo o porción de la molécula de un prototipo activo por otro de características electrónicas y estéricas similares, y en el que la distribución de carga y reactividad sean análogas. Esta modalidad de variación estructural - recibe el nombre de Variación bioisósteras (1). En la - medida de que los compuestos que se describen en la presente Memoria han sido seleccionados utilizando dicho - criterio, creemos de interés exponer brevemente el concepto de bioisosterismo; de forma general, y aplicado a la - bioequivalencia benceno-tiofeno.

A ello dedicamos el presente capítulo.

El concepto de bioisosterismo fué introducido en el campo de la Química Médica al ampliar los conceptos que - Langmuir (2) había explicitado dentro de la Química Inorgánica, para explicar el alto grado de similitud entre - ciertas moléculas -nitrógeno y monóxido de carbono; sub-óxido de nitrógeno y anhídrido carbónico (Tabla I)- y que basó en la presencia del mismo número total de electrones.

Siguiendo una evolución similar a la experimentada por el Sistema Periódico de los Elementos, el concepto -

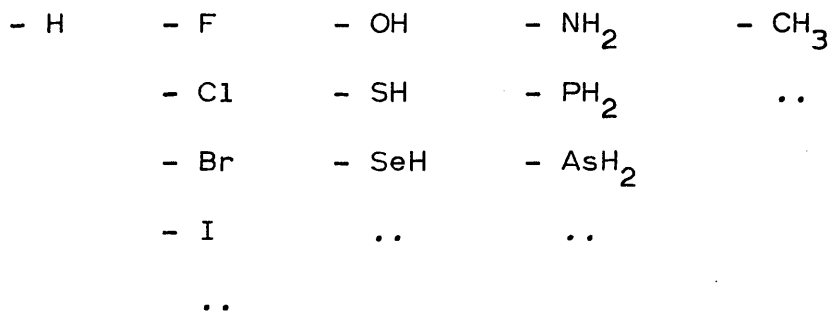
T A B L A I (+)

Algunas propiedades de dos parejas de moléculas isósteras

Propiedades	N ₂	CO	N ₂ O	CO ₂
Número total de electrones	14	14	22	22
Temperatura crítica	-127	-122	35	32
Presión crítica	33	35	75	77
Densidad del líquido	0,796	0,793	0,856	0,858
Viscosidad	166.10 ⁻⁶	163.10 ⁻⁶	148.10 ⁻⁶	148.10 ⁻⁶
Susceptibilidad magnética			0,12.10 ⁻⁶	0,12.10 ⁻⁶
Fórmula del Hidrato			N ₂ O.6H ₂ O	CO ₂ .6H ₂ O
Calor de formación del hidrato			14.900	15.000

(+) Datos tomados del trabajo de Erlenmeyer y Leo (4)

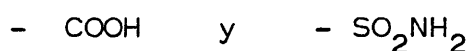
inicial de isosterismo de Langmuir es modificado por -
 Erlenmeyer (3 y 4) en su sentido actual, configurándolo
 como una identidad en el número de electrones periféricos,
 lo que elimina las limitaciones iniciales y dota al concep-
 to de una gran amplitud. Tal es el caso de los sustituyen-
 tes monovalentes; halógenos y "pseudohalógenos" de Grimm
 (5) $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, etc.- y otros grupos que ofrecen -
 la característica común de poseer el mismo número de elec-
 trones periféricos (la inclusión del hidrógeno resulta -
 obvia).



Esta nueva concepción del isosterismo encontró -
 pronto amplia aplicación en la Química Médica. Los tra-
 bajos posteriores de Erlenmeyer (6-10) ofrecen un buen
 número de ejemplos dentro del campo biológico. Asimismo,
 en la obra de Burger (11) pueden encontrarse otros más -
 recientes.

Pero muy pronto se puso de manifiesto su insuficien
cia, y el isosterismo isoelectrónico, transformado ahora
en bioisosterismo, capaz de prever relaciones de bioequi-
valencia entre diferentes tipos de compuestos, hubo de ser
ampliado a medida que se esclarecían diversos aspectos del
modo de acción de los fármacos, su incidencia sobre siste-
mas enzimáticos y su interacción con los receptores celu-
lares. Friedman (12) definió el término de bioisosteris-
mo en el que se incluirían todos los compuestos que enca-
jan en la más amplia definición de isosterismo, es decir,
aquellos que poseen una misma u opuesta (antagónica) acti
vidad. Surgen así los llamados isósteros "no clásicos".

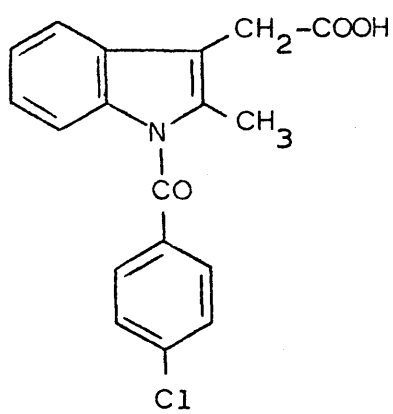
El primer ejemplo de ellos fué el descubrimiento -
del modo de acción de la sulfinilamida y compuestos rela-
cionados (sulfamidas), como interferentes de la utiliza-
ción biosintética del ácido p-aminobenzóico (13). De -
acuerdo con la acción biológica observada debería existir
una equivalencia entre los grupos no isoelectrónicos:



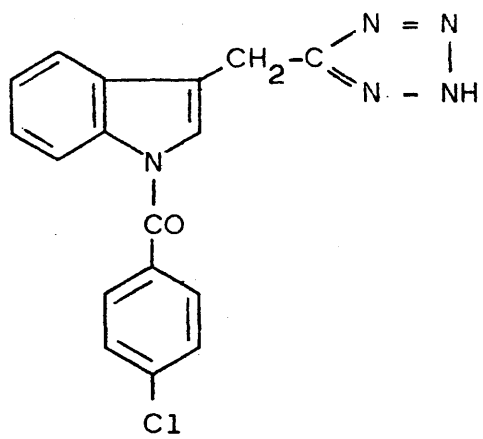
Este y otros muchos ejemplos llevaron a la amplia-
ción del término, antes mencionada, que conlleva una pér-

dida de precisión, pues exige un conocimiento más claro - del modo de acción del prototipo empleado para la sustitución bioisótera. Modo de acción, que vendrá, generalmente, determinado por una sola de las siguientes propiedades: Propiedades estéricas, propiedades polares, propiedades químicas o propiedades físicas; así, cualquier variación estructural que mantenga esta propiedad predominante, aún a costa de las otras, podrá en principio conducir a compuestos bioequivalentes y, en consecuencia, bioisósteros.

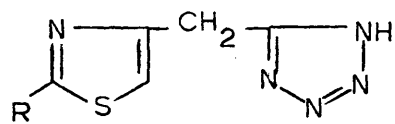
Como ejemplo cabe citar que las constantes de disociación de los grupos carboxilo y 5-tetrazolilo son similares (14 y 15). Esta propiedad ha sido empleada en el campo de los antiinflamatorios obteniéndose parejas de compuestos de similar actividad, a pesar de la aparentemente drástica modificación efectuada. Tal es el caso de la Indometazina (IV) y su análogo tetrazólico (V), o de los análogos tetrazólicos (VI) del ácido fenclórico (VII) - 2-(4-clorofenil)-tiazolil-4-acético sintetizados recientemente en nuestros laboratorios (16).



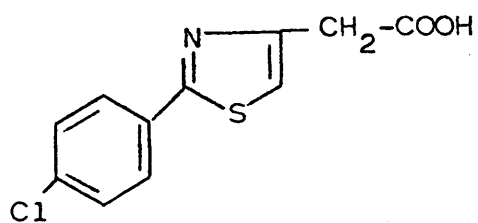
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

R = Arilo

Aunque una generalización total pudiera resultar excesiva, es conocido que el anillo de tiofeno puede reemplazar al benceno en gran número de fármacos sin que se modifiquen las actividades farmacodinámicas.

Ejemplos abundantes de esta analogía, que sería prolijo citar, se encuentran en el campo de los antihistamínicos, parasimpaticolíticos, antiepilépticos y entre los antibióticos, existiendo en todos ellos parejas de compuestos que sólo difieren en la sustitución de un anillo de benceno por otro de tiofeno.

Esta similitud arranca ya de las propiedades físicas de ambos sistemas y de sus derivados más sencillos (Tabla II). Este paralelismo ha sido objeto, por otra parte, de considerable especulación. La diferencia entre benceno y tiofeno estriba en los agrupamientos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{S}-$, que no son isoelectrónicos, pero que, dada la gran bioequivalencia entre ellos, pueden considerarse a todos los efectos como bioisómeros.

El exámen de la estructura electrónica del tiofeno puede aportar una posible explicación a ésta similitud. El átomo de azufre tiene la posibilidad de expandir su capa electrónica externa (capa M) hasta 10 electrones poniendo

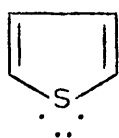
T A B L A II

Constantes físicas de algunos derivados de benceno y tiofeno

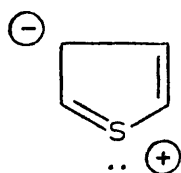
<u>Benceno y derivados</u>	<u>P.e.</u>	<u>Tiofeno y derivados</u>	<u>P.e.</u>
Benceno	80	Tiofeno	84
Tolueno	111	2-Metiltiofeno 3-Metiltiofeno	112 115
Etilbenceno	138	2-Etiltiofeno 3-Etiltiofeno	134 136
Nitrobenceno	211	2-Nitrotiofeno 3-Nitrotiofeno	214 214
Bromobenceno	156	2-Bromotiofeno 3-Bromotiofeno	151 157

do en juego sus orbitales 3 d (17).

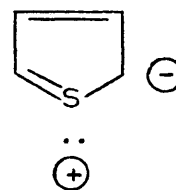
Así, aplicando el método de la resonancia -de acuerdo con Schomaker y Pauling (18)- a la estructura del tiofeno, este puede representarse como un híbrido de las seis formas abajo señaladas:



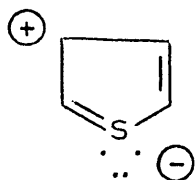
(A)



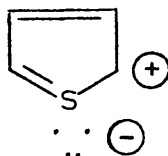
(B)



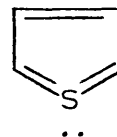
(C)



(D)



(E)



(F)

Nota: Para mayor claridad se han puesto los pares de electrones no compartidos sobre el azufre.

Las tres últimas formas resonantes: D, E y F requieren participación del orbital d.

Paralelamente, aplicando el método de los orbitales moleculares al tiofeno (19 y 20), se encuentra una buena justificación cualitativa de este esquema de participación del orbital d , que justifica el parecido estructural con el benceno. La hibridación de los orbitales $3p_z$, $3d_{xz}$ y $3d_{yz}$ del átomo de azufre, produce tres nuevos orbitales pd^2 , cuya forma aproximada puede verse en la figura 1. Uno de ellos es un orbital antienlazante de alta energía, no ocupado. Los otros dos orbitales pd^2 están localizados a lo largo de los enlaces azufre-carbono y poseen un gran parecido con el orbital π del carbono. Esta imagen física de uno de los híbridos resonantes del tiofeno muestra, muy claramente, la semejanza electrónica entre los grupos $-S-$ y $-CH=CH-$, de ambos sistemas, que, como ya quedó apuntado, no son isoelectrónicos.

Pero frente a esta semejanza del benceno y tiofeno, existen algunas diferencias que, si bien pequeñas, es interesante señalar, y que, lejos de ser negativas, pueden aportar aspectos muy positivos a la hora de la sustitución bioisósterica en el diseño de nuevos fármacos.

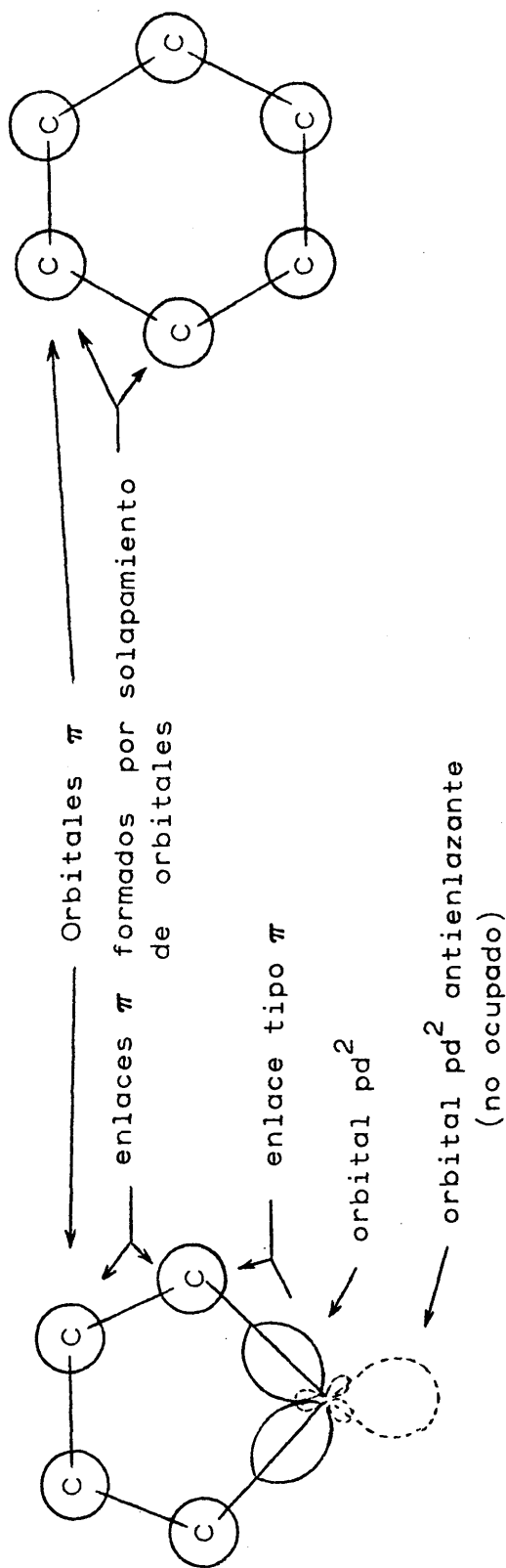
A este respecto, cabe señalar, la menor energía de resonancia del tiofeno respecto del benceno, así como que

FIGURA 1

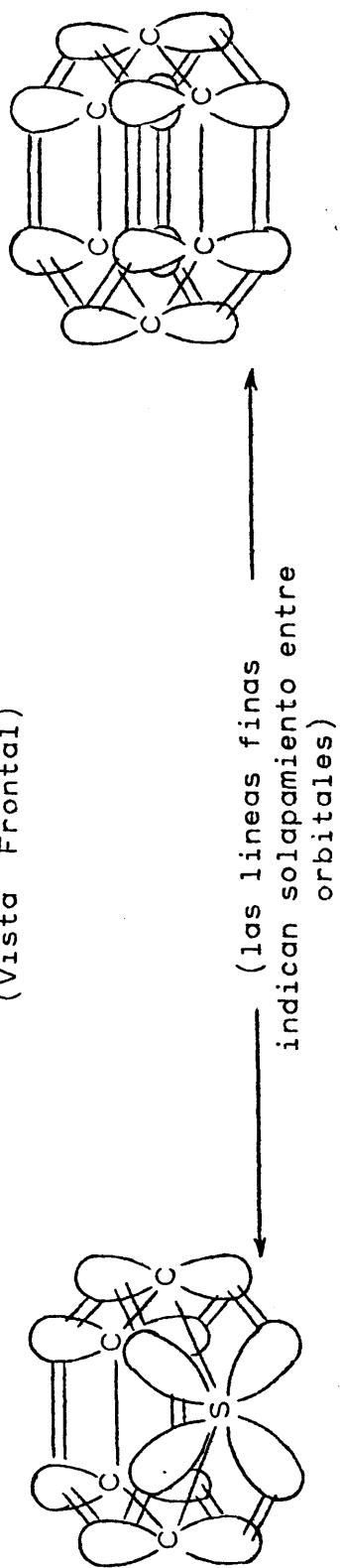
TIOFENO

BENCENO

(Vista Vertical)



(Vista Frontal)

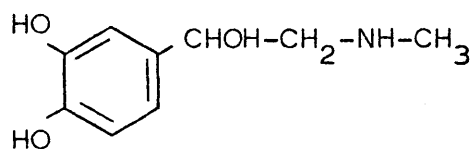


la presencia del heteroátomo puede facilitar, en el organismo, los mecanismos de desintoxicación, en el caso del tiofeno, frente a un derivado bencénico idénticamente sustituído. Aspecto interesante sería también el que se deriva del momento dipolar del sistema tiofénico, con carga positiva sobre el átomo de azufre. Todo ello ha dado lugar a que este tipo de sustitución bioisósteras constituya un tema de investigación atrayente, dando lugar a la realización de un gran número de trabajos cuyos resultados - han sido revisados en diversas ocasiones (21, 22), y que abarcan áreas tan dispares como las ya anteriormente citadas y las de antiespasmódicos, hipnóticos, anticonvulsivantes, vasopresores, analgésicos, inmunosupresores, etc.

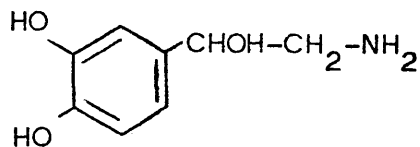
Dentro del Instituto de Química Médica se ha empleado repetidamente el método de variación estructural de sistemas bencénicos por tiofénicos y, habida cuenta que el - presente trabajo se integra dentro de esta misma línea, - parece de interés realizar un breve comentario de los resultados alcanzados.

La sustitución del anillo bencénico por otro de tiofeno en bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos fué - abordada en nuestros laboratorios dentro de un programa dirigido hacia el estudio de modificaciones amplias en las -

estructuras de los neurotransmisores del sistema nervioso simpático, epinefrina (VIII) y norepinefrina (IX).



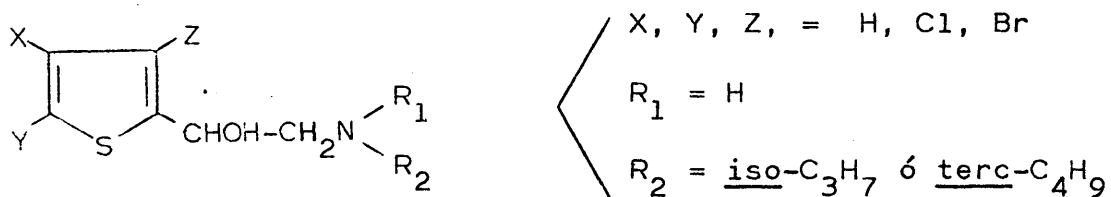
(VIII)



(IX)

En trabajos previos, se habían descrito sustituciones de los hidroxilos de ambos compuestos por cloro (23), bromo (24), yodo (25), alquilos (26), nitro (27), amino (28), alcóxilo (29 - 30), y alquil- ó aril-sulfonamido (31), etc.

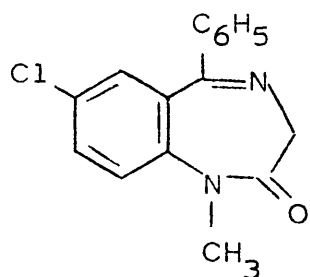
Aunque otros autores habían realizado modificaciones sobre la cadena 2-hidroxietilamínica y sobre la naturaleza del sustituyente unido al nitrógeno amínico (32), la sustitución del núcleo bencénico por su isómero tiofénico no había sido abordada hasta que Madroñero y col. (33, 34) realizaron la síntesis de una serie de compuestos de fórmula general (X) y su posterior estudio farmacológico (35, 36).



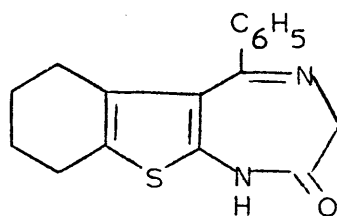
(X)

Este tipo de compuestos poseen una actividad equivalente al propanolol como antagonistas de los efectos - cronotrópicos positivos de la Isoprenalina "in vivo". Pero, por otra parte, su efecto bloqueante es más fuerte sobre receptores betamiocárdicos que sobre receptores beta-vasculares y bronquiales. Esta selectividad, los hace especialmente interesantes desde el punto de vista clínico. Poseen, además, un efecto preventivo y curativo, tanto sobre arritmias ventriculares inducidas por digitálicos como las experimentales de naturaleza adrenérgica.

Otro tipo de actividad estudiada en nuestros laboratorios, desde el punto de vista de la sustitución bencenotiofeno, fué la tranquilizante. Así, se desarrollaron series de compuestos referibles al Diazepam (XI), uno de los cuales resultó especialmente activo (XII).



(XI)

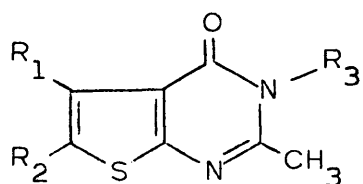


(XII)

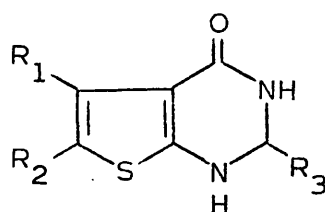
Este tipo de derivados tiofénicos isósteros de las benzodiazepinas (37) muestran acciones tranquilizantes y sedantes en ratones a dosis bastante bajas. Su acción hipnótica aparece únicamente a dosis próximas a su DL_{50} . Al igual que las benzodiazepinas de referencia o sus N-oxidos- como el Librium-, el compuesto tipo muestra ausencia de actividad en el ensayo de reversión de los efectos producidos por una benzoquinolizina, -ensayo típico de actividad antidepresora- elevada actividad frente a convulsiones inducidas por Pentetrazol, acciones de relajación muscular y ausencia de efectos aparentes sobre los sistemas cardiovascular y autónomo.

Su incidencia sobre el encefalograma es similar a la del Librium (Clordiazepóxido), en diversos animales de experimentación: rata, conejo, etc., pero, a diferencia de ésta y de otras benzodiazepinas, muestra un prominente efecto ansiolítico en ensayos de comportamiento y en situaciones conflictivas (38).

Dentro del campo de los heterociclos condensados se abordaron también aquellos compuestos referibles a las quinazolonas con actividad potencial antiinflamatoria y en las que se efectuó la sustitución bioisóster de un benceno por un tiofeno. Así, se sintetizaron 2-metil-4-oxo-tieno [2,3-d] pirimidina (XIII) (39) y 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-tieno [3,2-d] pirimidinas (XIV) (40) de una actividad comparable a la de la butazolidina en muchos casos.



(XIII)



(XIV)

Es sobre esta base, y sobre la experiencia acumulada en nuestros laboratorios en la obtención y posterior utilización sintética de derivados halogenados del tiofeno como abordamos el presente trabajo de obtención de isósteros tiofénicos referibles al haloperidol.

C A P I T U L O I I

INTERES TERAPEUTICO DEL HALOPERIDOL Y COMPUESTOS

RELACIONADOS

CAPITULO II.

INTERES TERAPEUTICO DEL HALOPERIDOL Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

Los primeros estudios sobre las butirofenonas, y dentro de ellas, el haloperidol, fueron realizados por Janssen en 1958, sintetizando un buen número de ellas (41, 42, 43) y aplicándolas posteriormente al tratamiento de las psicosis. Partiendo de la idea básica de incrementar la actividad analgésica de algunos compuestos de tipo amínico (4-fenilpiperidinas) como la prodina, Janssen introduce el grupo de propiofenona encontrando un notable incremento de la actividad analgésica, la desaparición de la actividad midriática, y una notable acción antipsicótica. Estos trabajos fueron completados por Carrabateas y Grumbach, en 1962 (44). Cinco años más tarde en 1967, el haloperidol es fabricado en Estados Unidos y demuestra ser un compuesto capaz de competir de una forma efectiva con el otro tipo de compuestos antipsicóticos más utilizados: las fenotiazinas. El haloperidol es la única butirofenona utilizada en psiquiatría en los Estados Unidos,

aunque otros compuestos relacionados como el droperidol se utilice en anestesia, dado sus efectos neurolépticos y antieméticos.

Propiedades Farmacológicas (45)

A pesar de ser estructuralmente diferentes a las fenotiazinas, las butirofenonas, y el haloperidol puede considerarse como compuesto tipo, poseen propiedades farmacológicas muy similares.

En el hombre normal, el haloperidol se asemeja a los derivados piperacínicos de fenotiazina en su acción. Es un agente antipsicótico extremadamente potente, y se ha - mostrado efectivo en casos de fase maníaca, maniaco-depresiva y en la esquizofrenia. Sus diferencias con las drogas antes citadas están en el grado de acción, no en los tipos de actividad. Posee como ellas la capacidad de bloquear - los efectos de la dopamina, mediante mecanismos presumiblemente idénticos.

Actividad CNS

El haloperidol produce sedación e induce al sueño en pacientes excitados. Sus efectos sedativos son menos pro-

minentes que en la clorpromazina, pero con un nivel convulsivo más bajo. Posee unos efectos hipotalámicos similares, consecuencias, como ya se ha dicho, de un bloqueo dopaminérgico del mismo tipo. Posee también una actividad bloqueante sobre estados eméticos inducidos por apomorfina.

Acción sobre el Sistema Nervioso Autónomo

El haloperidol posee una actividad menor sobre el sistema nervioso autónomo que otras drogas antipsicóticas. Posee una pequeña actividad anticolinérgica que puede dar lugar a trastornos ligeros en la visión. Bloquea la activación de receptores alfa por aminas simpaticomiméticas pero es menos potente que la clorpromazina en su acción.

Acción sobre los Sistemas Cardiovascular y Respiratorio

Desde el punto de vista de sus acciones secundarias, el haloperidol presenta ventajas sobre las drogas fenotiazínicas. Así, los niveles de hipotensión y taquicardia son menores que en estas, sin que se observen cambios en el electrocardiograma del paciente. Tanto en el caso del haloperidol como de las fenotiazinas tiene lugar una potenciación de la acción depresante de algunas drogas sobre el sistema respiratorio.

Acción y Efectos Endocrinos

El Haloperidol no da lugar a aumentos de peso en los pacientes bajo tratamiento. Tampoco tienen lugar alteraciones endocrinas frecuentes en el caso de que la droga su ministrada sea de tipo fenotiazínica, tales como galactorrea y otros tipos de alteraciones endocrinas.

Absorción y Excreción

El Haloperidol se absorbe fácil y rápidamente en el tracto gastrointestinal. Los niveles más altos en plasma, aparecen entre las 2 y 6 horas después de su ingestión y permanece hasta 72 horas, con niveles detectables incluso durante semanas. La droga se concentra en el hígado, y al rededor de un 15% de la dosis administrada es excretada en la bilis. La excreción también tiene lugar por vía renal pero lentamente. Un 40% es eliminado por esta vía durante los cinco primeros días después de administrar una dosis simple.

Dosificación, Efectos Secundarios y Toxicidad

La dosificación en el tratamiento antipsicótico es

del orden de 1 a 6 mgrs. No obstante su administración inicial debe ser abordada con precaución pues puede dar lugar a una alta incidencia de reacciones extrapiramidales, pero muchos autores están de acuerdo con que dicha incidencia desaparece al rebajar la dosis. Estos efectos son mayores en el caso de pacientes jóvenes. Estos síndromes son fundamentalmente del tipo parkinsoniano, distónico o diskinesia.

Por el contrario, los efectos hematológicos son raros, aunque se han descrito casos de leukopenia y agranulocitosis, pero su incidencia es tan baja que no cabe establecer una relación clara con la administración del fármaco. Aunque se ha evitado el uso en el caso de mujeres embarazadas, está demostrado que el haloperidol no posee ningún tipo de acción teratogénica sobre el feto.

Uso Terapéutico

Como ya se ha dicho, el Haloperidol es de las pocas drogas antipsicóticas que se utilizan en USA, y su uso está extraordinariamente extendido en el tratamiento de la esquizofrenia, depresión, estados de ansiedad, etc. Sus efectos tienen lugar de forma apreciable a las tres semanas

de iniciado el tratamiento en enfermos hospitalizados. El efecto total tiene lugar entre 6 semanas y 6 meses, con un 40% de éxitos en el tratamiento. Su uso es preferido en muchos casos, al de las otras drogas antipsicóticas, - las fenotiazinas, por sus menores efectos secundarios.

Todo lo anterior justifica el interés de este tipo - de compuestos y da sentido al planteamiento del presente - trabajo, de obtención de compuestos tiofénicos referibles al haloperidol.

C A P I T U L O I I I

SINTESIS DE γ -(4-(p-CLOROBENCIL)-4-HIDROXIPIPERIDINO)
BUTIROTIENONAS Y β -(4-(p-CLOROBENCIL)-4-HIDROXIPIPE-
RIDINO) PROPIOTIENONAS

CAPITULO III.

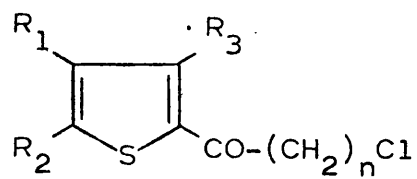
SINTESIS DE γ -(4-(p)CLOROBENCIL-4-HIDROXIPIPERIDINO) BUTI- ROTIENONAS Y DE β -(4-(p)CLOROBENCIL-4-HIDROXIPIPERIDINO) PROPIOTIENONAS.

En este Capítulo se describen las experiencias hechas en torno a la síntesis de ambas series de compuestos haciendo mención de los resultados obtenidos.

1. Método de Síntesis empleado

En esencia, supone la reacción entre una amina secundaria: la 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina (XVI) con una γ -clorobutirotienona o una β -cloropropiotienona (XV) en el seno de un disolvente aprótico: benceno, tolueno y ester, en presencia de bicarbonato sódico y trazas de yoduro potásico como catalizador.

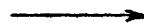
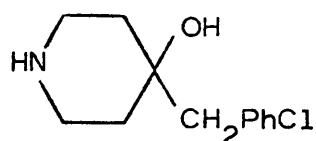
En todos los ejemplos estudiados, los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 fueron el hidrógeno o bien los halógenos cloro o bromo.



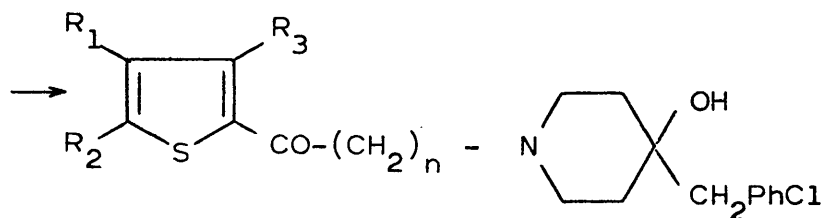
$n = 2, 3$

(XV)

+



(XVI)



(XVII)

2. Origen de los productos de partida

2.1. Derivados halogenados del tiofeno

La principal dificultad de esta síntesis residen en la obtención de los diferentes derivados halogenados del tiofeno, en todas sus posiciones. Contrariamente a los derivados bencénicos, los halotiofenos son compuestos de difícil obtención, que salvo en algunos pocos casos - 2 clo

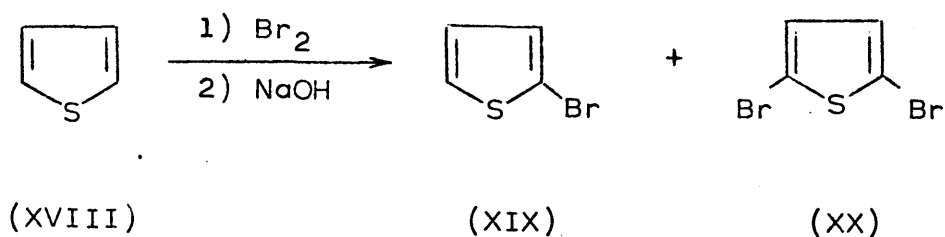
ro y 2 bromotiofenos - no están comercializados. Esta dificultad es especialmente notable en el caso de los clorotiofenos y ha sido resuelto en nuestros laboratorios mediante un método de transhalogenación a partir de los correspondientes bromotiofenos que posteriormente detallaremos.

2.1.1. Derivados bromados del tiofeno

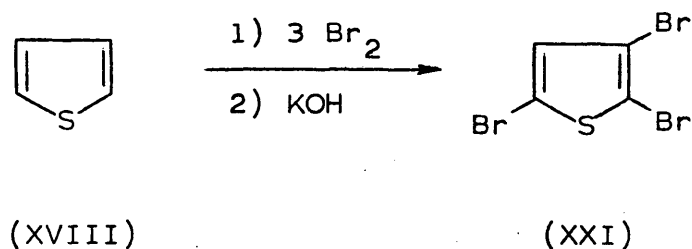
Todos ellos se obtuvieron a partir del tiofeno mismo, o de sus derivados bromados previamente obtenidos por nueva bromación o desbromación.

Así, la bromación directa del tiofeno conduce, según la proporción de halógeno empleada a 2-bromo, 2,5-dibromo, 2,3,5-tribromo o tetrabromo derivados.

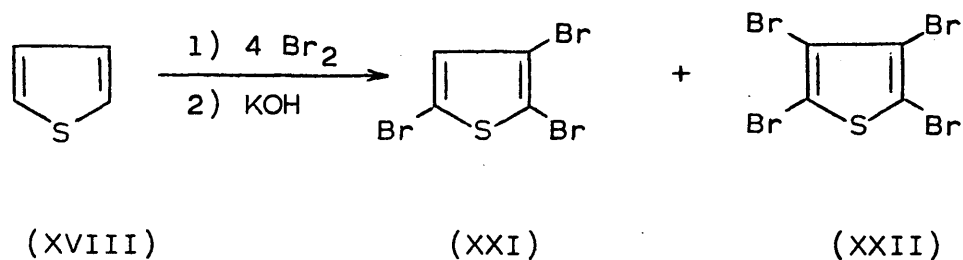
La reacción del tiofeno (XVIII) con bromo en proporción 1:1'1 moles conduce a una mezcla de 55% de 2-bromotiofeno (XIX) y 12% de 2,5-dibromotiofeno (XX) (48). Empleando una proporción molar de 3,5:6 moles, se obtienen - 26% del derivado monobromado y 50% del derivado dibromado (49).



Una bromación a fondo del tiofeno conduce prácticamente como único producto al 2,3,5-tribromotiofeno (XXI) (46) con un rendimiento 75-85% empleando una relación molar tiofeno-halógeno 1:3

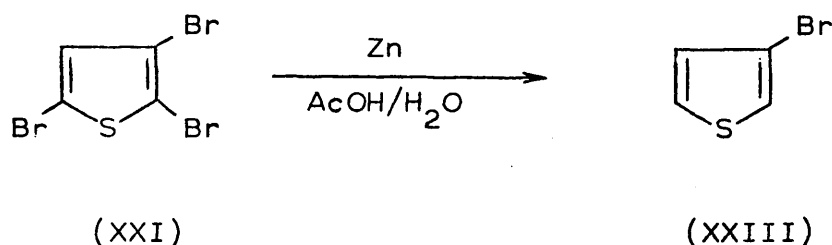


No obstante, empleando una proporción aún mayor de bromo 1:4 se obtiene una mezcla del producto anterior - (22%) y el tetrabromoderivado (XXII) (50%). (50).

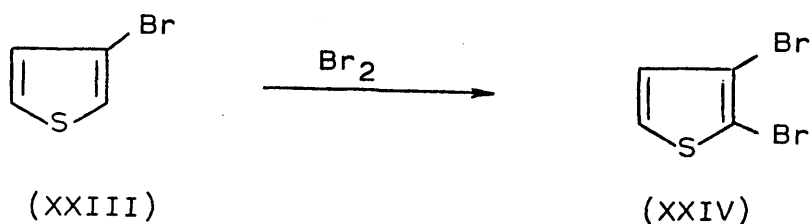


El resto de los derivados bromados no puede obtenerse de forma directa a partir de tiofeno, y es necesario - partir de otro derivado bromado en el que se incrementa el número de halógenos por nueva bromación, o bien se disminuye por medio de diferentes tipos de deshalogenaciones.

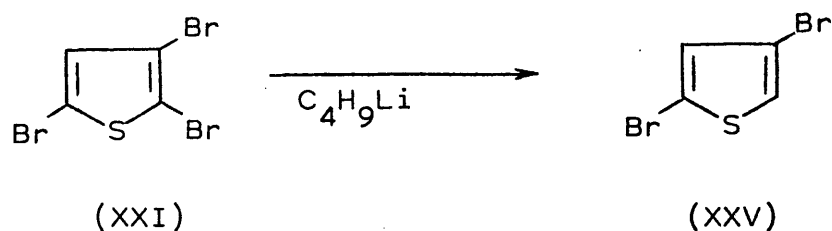
Así, el 3-bromo derivado (XXIII) puede obtenerse por desbromación del 2,3,5-tribromotiofeno (XXI) con cinc en polvo en medio acuoso-acético con un 90% de rendimiento - (47).



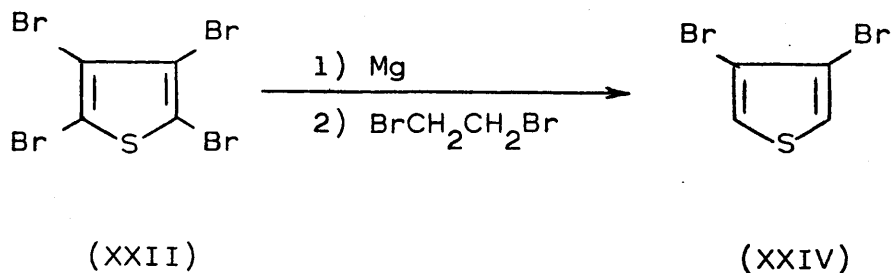
El 3-bromotiofeno (XXIII), a su vez, es susceptible de ser nuevamente bromado en dioxano o benceno secos, y - conduce al derivado dibromado en posiciones 2 y 3 (XXIV) (50).

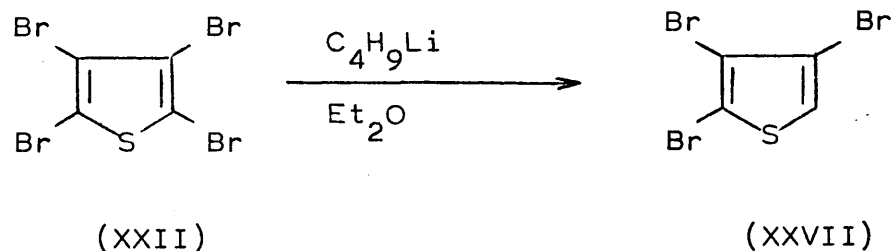


El 2,3,5-tribromotiofeno (XXI) puede, por otra parte, deshalogenarse al correspondiente 2,4-dibromo derivado - (XXV), por tratamiento con n-butil litio en éter seco y a temperaturas bajas (-40°C) con un rendimiento del 75% (54).



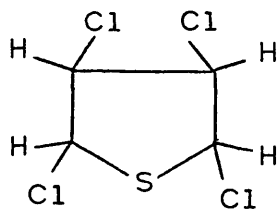
Finalmente, el 2,3,4,5-tetrabromotiofeno (XXII) puede desbromarse al 3,4-dibromoderivado (XXVI) por tratamiento con magnesio y 1,2-dibromoetano en tetrahidrofurano anhidro (50) con un 75% de rendimiento; y a 2,3,4-tribromotiofeno (XXVII) por reacción a 0°C con n-butil litio en éter anhidro y en atmósfera de nitrógeno (54) con un rendimiento de un 85%.



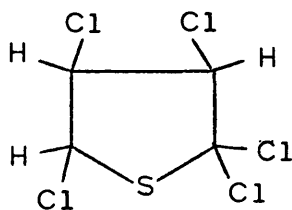


2.1.2. Derivados clorados del tiofeno

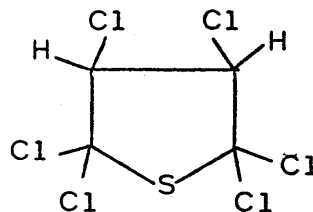
Contrariamente a los resultados obtenidos con el benceno y sus derivados, la reacción de cloro -y también la de bromo- con tiofeno, no da lugar de forma directa a productos de sustitución de forma exclusiva, estando una parte de los productos de reacción constituida por cuatro productos de adición: el α -2,3,4,5-tetraclorotiolano y su isómero β (p.f.= 111.5-113.5°C y p.f.= 44,5-46°C respectivamente) (XXVIII), el 2,2,3,4,5-pentaclo rotiolano - (XXIX) y el 2,2,3,4,5,5-hexaclorotiolano (XXX) (52).



(XXVIII)



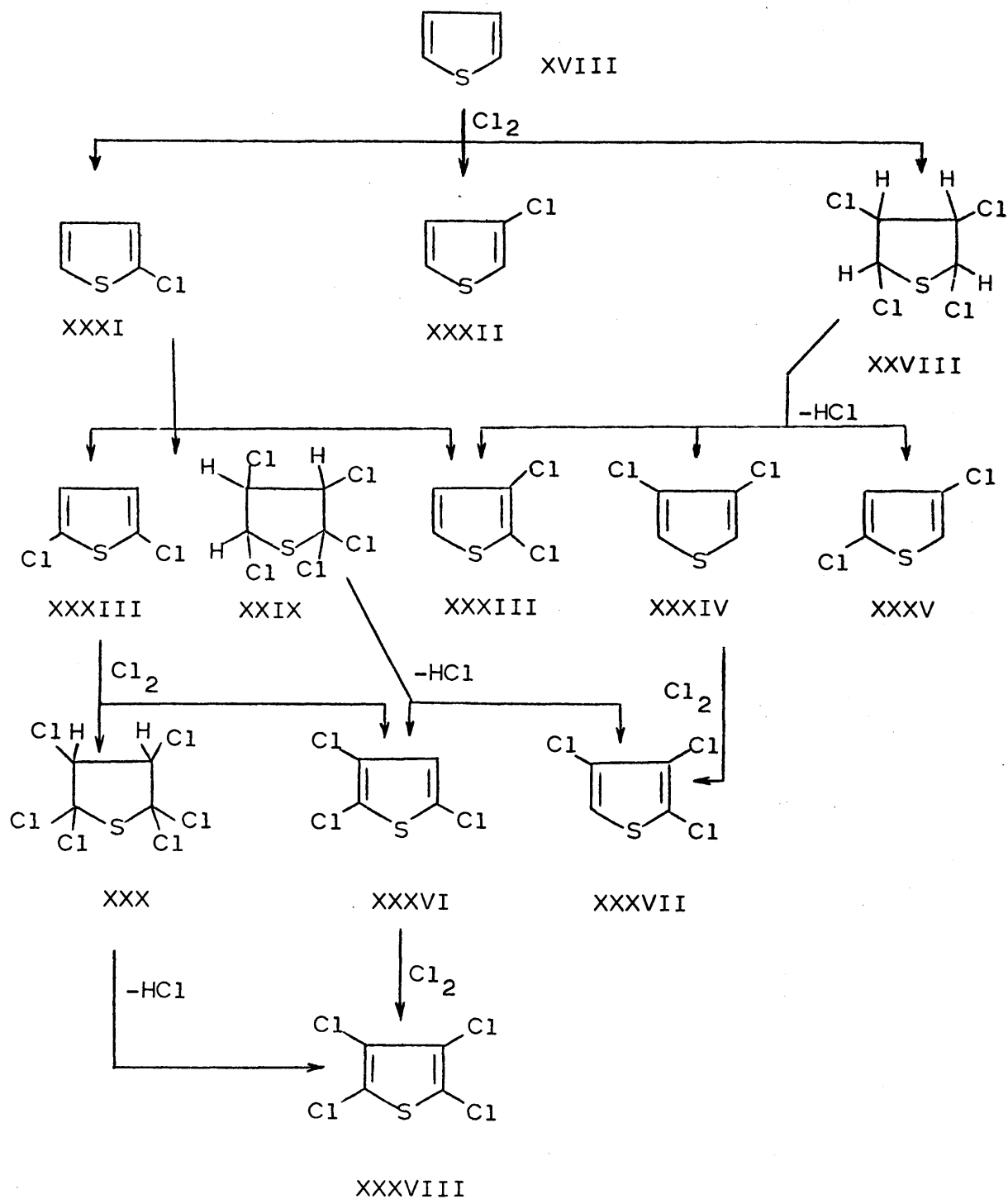
(XXIX)



(XXX)

Estos productos pueden ser aislados de la masa de -
reacción, y el residuo -constituído por los diferentes pro-
ductos de sustitución, hasta un número de ocho- se fraccio-
na a posteriori. Esta separación previa es absolutamente
necesaria, pues los clorotiolanos pierden fácilmente cloru-
ro de hidrógeno por pirólisis dando lugar a los correspon-
dientes tiofenos. No obstante esta separación carece de -
sentido si se lleva a cabo la reacción con fines sintéti-
cos. En ese caso, la masa de reacción es directamente sometida
a deshidrohalogenación térmica o alcalina por tratamien-
to con hidróxido sódico o potásico sólidos. La compleja -
mezcla de derivados clorados de tiofeno es posteriormente
sometida a fraccionamiento, y dependiendo de la cantidad
de cloro empleada y de la temperatura y tiempo de reacción
pueden obtenerse diferentes derivados. En el siguiente -
cuadro se da un esquema completo de los productos obtenidos
por cloración directa.

REACCIONES DE CLORACION DEL TIOFENO



No obstante este método es solo aplicable para la obtención de 2-cloro, 2,5-dicloro, 2,3,5-tricloro, 2,3,4-tricloro y 2,3,4,5-tetraclorotiofenos. El resto de derivados diclorados aunque se obtienen en una proporción menor forman mezclas de difícil separación. Finalmente el 3-clorotiofeno se forma en una proporción tan escasa que solo puede ser detectado espectroscópicamente. Así, la fracción de monoclorotiofenos consiste en 99,7% del 2-cloro y 0,3% del 3-cloroderivado. Ambos derivados se forman por sustitución directa. El 2,5-dicloroderivado proviene de la cloración del 2-cloro, también por sustitución, que conduce a una mezcla de 99% de 2,5 derivado y un 1% de 2,3-diclorotiofeno.

El 2,3-, 2,4-, y 3,4-diclorotiofenos se forman en la deshidrohalogenación del 2,3,4,5,-tetraclorotiolano.

El 2,3,4-tricloroderivado se forma por cloración a baja temperatura del correspondiente 3,4-diclorotiofeno y también por pirólisis del 2,2,3,4,5-pentaclorotiolano. El 2,3,5-triclorotiofeno se obtiene por cloración a alta temperatura a partir del 2,5-diclorotiofeno y también por pirólisis del pentaclorotiolano.

Finalmente, el tetraclorotiofeno se forma por susti-

tución a partir del 2,3,5-tricloroderivado y por deshidrohalogenación térmica o alcalina del 2,2,3,4,5,5-hexaclorotiolano.

En nuestro caso utilizamos la reacción de cloración directa del tiofeno en dos formas, buscando en cada caso - la obtención preferente de diferentes derivados clorados.

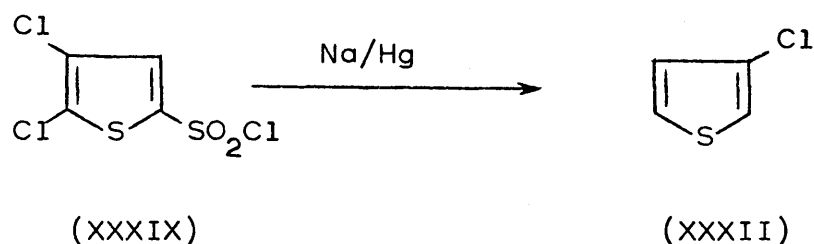
En el primer caso la reacción se llevó a cabo a baja temperatura (50°C) y empleando una relación molar cloro: tiofeno 1:1. Una vez realizada la deshidrohalogenación con hidróxido potásico sólido, la mezcla de cloroderivados se sometió a una destilación simple, a vacío de trompa, de la que se aislaron dos fracciones, estando la primera de ellas constituida por una mezcla de 2-cloro y 2,5-diclorotiofeno en proporción aproximada 2:1. La fracción superior está constituida por una mezcla compleja de los otros dicloros, tricloros y tetraclorotiofeno y en principio se prescindió de ella. La primera fracción, sometida a una nueva destilación fraccionada en columna a presión normal rindió una - primera fracción de 2-clorotiofeno (XXXI) p.e. = 128°C y $n_D^{20} = 1,549$ con un rendimiento de un 30% y una segunda, constituida por 2,5-diclorotiofeno (XXXIII) p.e. = 162°C y $n_D^{20} = 1,563$ con un rendimiento de un 13%.

La segunda reacción se lleva a cabo utilizando una relación molar hidrocarburo : halógeno 1:4, y se inicia a baja temperatura (45°C), pero una vez adicionada la primera tercera parte del cloro, la temperatura se eleva hasta -190°C. En este caso la deshidrohalogenación se llevó a cabo por pirólisis. Fraccionada la mezcla a vacío de trompa, se obtuvo una primera fracción que destila entre 50-70°C y - que está constituida prácticamente por 2,5-diclorotiofeno. La segunda fracción recogida entre 70-90°C está formada por una mezcla de los dos tricloroderivados, y la fracción final por tetraclorotiofeno. Destiladas cada fracción por separado se obtuvieron: 2,5-diclorotiofeno (XXXIII) p.e.= 162°C; $n_D^{20} = 1,563$ con un rendimiento del 20%; 2,3,5-triclorotiofeno (XXXVI) p.e.= 198°C; $n_D^{20} = 1,579$ con un rendimiento del 30% y 2,3,4-triclorotiofeno (XXXVII) p.e.= 210°C; $n_D^{20} = 1,586$ con un rendimiento del 8%. Finalmente el tetraclorotiofeno (XXXVIII) p.e.= 233°C, p.f.= 29°C se obtuvo con un rendimiento del 15%.

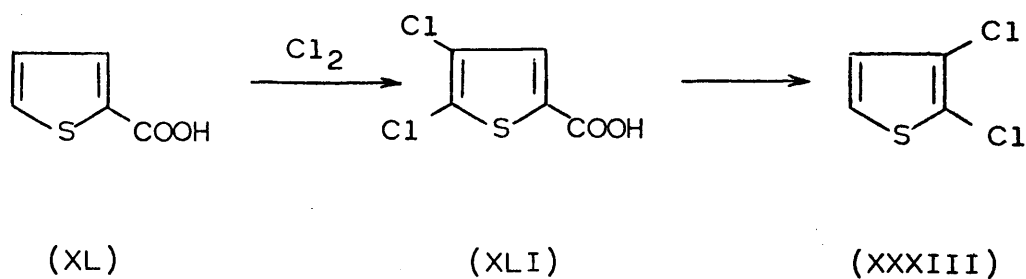
Como ya se ha dicho, el menor rendimiento en los restantes derivados diclorados, y la cercanía de sus puntos de ebullición, hacen prácticamente imposible su obtención, y posterior aislamiento por este método. Paralelamente, el 3-clorotiofeno es totalmente inaccesible por cloración di-

recta.

Una revisión bibliográfica muestra que la obtención de estos compuestos es extraordinariamente laboriosa. Así el 3-clorotiofeno fué descrito por Steinkopf como proveniente de la reacción del 2-clorosulfonil-4,5-diclorotiofeno (XXXIX) con amalgama de sodio (55)

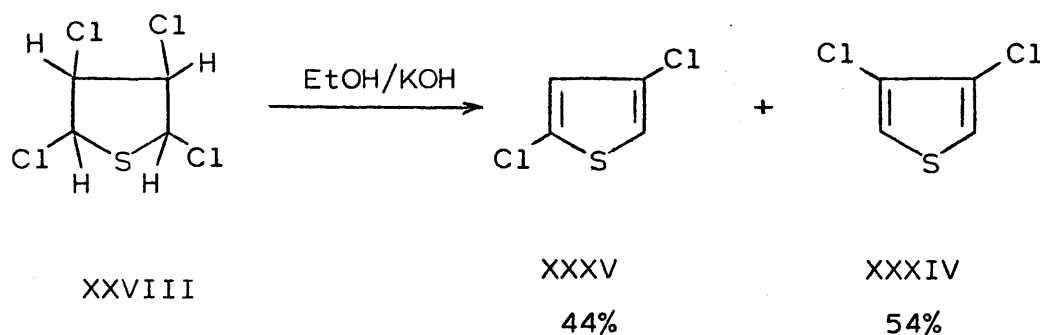


El 2,3-diclorotiofeno puede también obtenerse a partir del ácido 2-tiofencarboxílico (XL) por cloración y posterior descarboxilación (55)



Finalmente el 2,4-diclorotiofeno y el 3,4-diclorotiofeno pueden aislarse en una proporción del 44% y del 54%

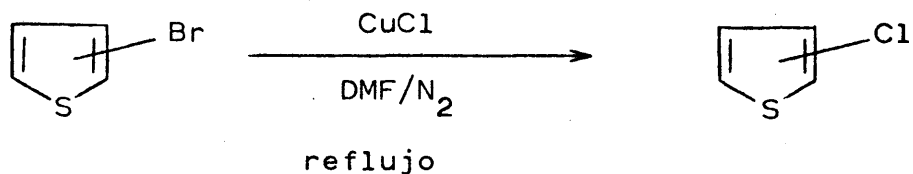
cuando el α -2,3,4,5-tetraclorotiolano (XXVIII) se deshidrohalogena con potasa etanólica (52).



Estos problemas pueden obviarse por aplicación del método de transhalogenación, al que anteriormente hicimos referencia, desarrollado en nuestros laboratorios, y que permite obtener cualquier clorotiofeno a partir del correspondiente bromoderivado (56).

Ya anteriormente Bacon (57) y Hardy (58) llegaron a la conclusión de que un gran número de cloroderivados aromáticos podían ser preparados a partir de los correspondientes bromoderivados.

En esencia, el método consiste en el tratamiento en un disolvente aprótico: piridina, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, etc., a temperatura de reflujo y en atmósfera inerte, del bromoderivado con cloruro cuproso. Una vez completada la reacción, el hidrocarburo se arrastra por vapor.



Se obtiene así el cloroderivado con un rendimiento muy elevado y una pureza extremada.

En nuestro caso los productos obtenidos fueron los siguientes:

3-clorotiofeno (XXXII) p.e. = $137-9^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,5522$
rend. 98%.

2,3-diclorotiofeno (XXXIII) p.e. = $173-4^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,5728$ rend. 90%.

2,4-diclorotiofeno (XXXV) p.e. = $167-9^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,5655$ rend. 80%.

3,4-diclorotiofeno (XXXIV) p.e. = $182-5^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,5730$ rend. 95%.

2,3,4-triclorotiofeno (XXXVII) p.e. = $210-12^\circ\text{C}$;
 $n_D^{20} = 1,5842$ rend. 85%.

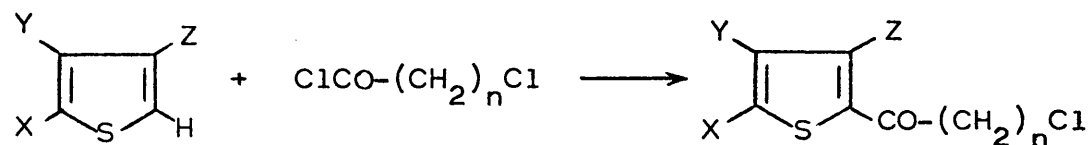
Aunque el método es general, no se utilizó en el caso de aquellos compuestos que puedan ser obtenidos con buen rendimiento por cloración directa del tiofeno. En la Parte Experimental, no obstante, se describen los datos referibles a la totalidad de los derivados clorados del tiofeno.

Finalizada la obtención de todos los derivados clorados y bromados del tiofeno, fué posible abordar la segunda parte de la síntesis planteada, es decir, la obtención de las correspondientes γ -clorocetonas y β -clorocetonas a partir de dichos productos.

2.2. Tienilclorocetonas

El método general empleado en la síntesis de estos compuestos fué la reacción correspondiente cloruro de acilo con el derivado halogenado del tiofeno en presencia de tricloruro de aluminio y utilizando como disolvente sulfuro de carbono seco. Este método ya fué empleado en nuestros laboratorios para la obtención de cloroacetiltiofenos, como paso intermedio en la síntesis de tieniletanol-aminas, compuestos con acción beta-bloqueante (34). La reacción se lleva a cabo en frío, y después de agitar durante la noche,

la mezcla se vierte sobre hielo y clorhídrico y la cetona resultante, una vez extraída, se destila y posteriormente se redestila o recrystaliza.



x, y, z = H, Cl ó Br n = 2 ó 3

En los apartados siguientes se analiza el curso de la reacción y los procesos secundarios observados.

2.2.1. γ-Clorobutirotienonas

Para una mayor claridad expondremos los resultados en dos apartados, los que se refieren a las γ-clorobutirotienonas obtenidas a partir de los derivados bromados del tiofeno, y las correspondientes a los derivados clorados.

A.- γ-Clorobutirotienonas obtenidas a partir de bromotiofenos.

En todos los casos se obtuvieron los productos espera

dos cuyas características fisicoquímicas se describen en una tabla adjunta. Los rendimientos obtenidos fueron elevados -entre un 70-90%- en el caso de que el grupo acilo entre en posición alfa. Por el contrario, los rendimientos son extraordinariamente más bajos en el caso de que ambas posiciones alfa están ocupadas por bromo (como es el caso del 2,5-dibromo y el 2,3,5-tribromotiofenos), en el que el rendimiento en el producto esperado baja hasta un 20-30%. La razón de tal resultado no radica solamente en una menor reactividad de las posiciones beta del tiofeno, sino en la labilidad del enlace bromo-carbono en alfa, que da lugar a una serie de productos secundarios con eliminación de un bromo en α y entrada en esa posición del radical acilo. Situaciones similares ocurren en la serie bencénica pero con una extensión mucho menor, y ya dentro de la serie tiofénica no tienen lugar en el caso de los cloroderivados.

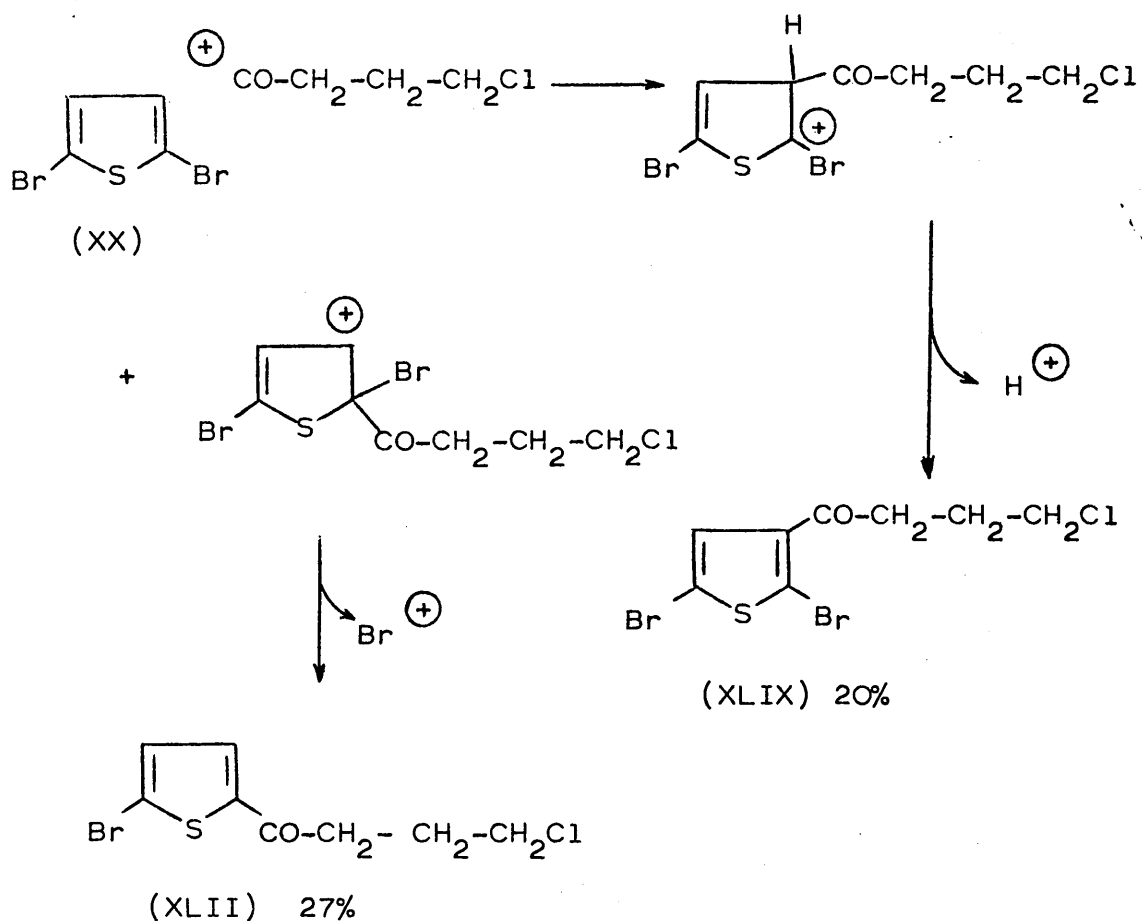
Casos similares ya había sido observados en acilaciones Friedel-Crafts de bromotiofenos (57), en la clorometilación (58), así como su sustitución por cloros en la --formilación catalizada por cloruro de fosforilo (59, 60, 61) o por grupos nitro durante la nitración (62). Finalmente, situaciones similares han sido observadas en nuestros laboratorios en la reacción de bromotiofenos con clo

ruro de cloroacetilo (34).

Finalmente, otros casos de sustitución con eliminación son recogidos por Gronowitz (63) en una revisión sobre la química del tiofeno.

Esta eliminación va acompañada de bromación del producto de partida. Así, en el caso de la reacción del 2,5-dibromotiofeno (XX) se obtiene una mezcla compuesta de: 2,5-dibromo-3-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLIX) con un 20% de rendimiento, p.e. = 161-2°C/0,6 mm Hg; tetrabromotiofeno (XXII) p.f. = 112°C, rendimiento 10%; 3,4,5-tribromo-2-(γ -clorobutil) tiofeno (XLVIII) p.f. = 90°C, rendimiento 14% y 5-bromo-2-(γ -clorobutil) tiofeno (XLII), p.f. 44°C, rendimiento 27%.

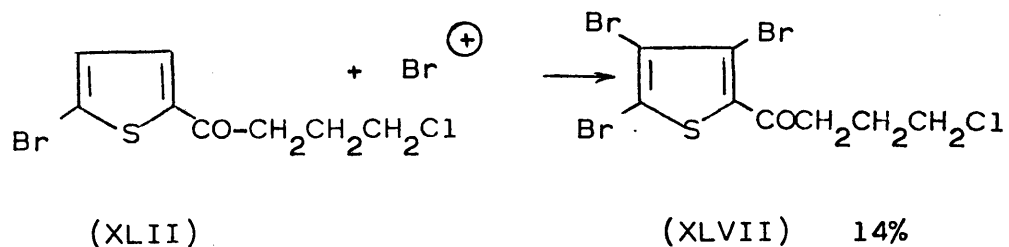
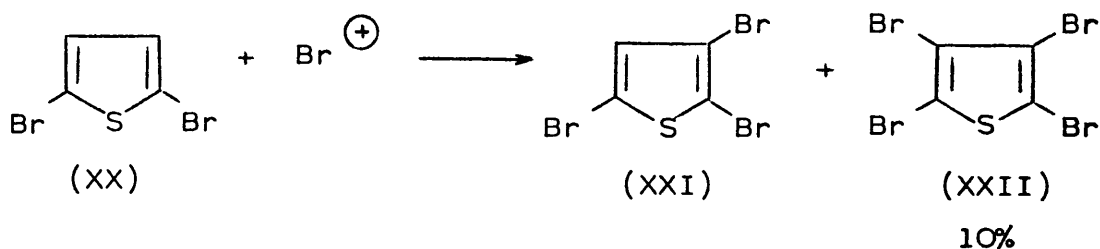
Es decir, junto al producto esperado aparecen otros - que provienen de derivados más y menos halogenados del tio feno. La explicación es clara. El ataque inicial del catión butirilo puede tener lugar tanto sobre la posición - beta libre del tiofeno como en una de las posiciones alfa ocupadas por bromo, con una gran densidad electrónica. En el primero de los casos la situación se resuelve por pérdida de un protón, y en el segundo por pérdida de un catión brominio.



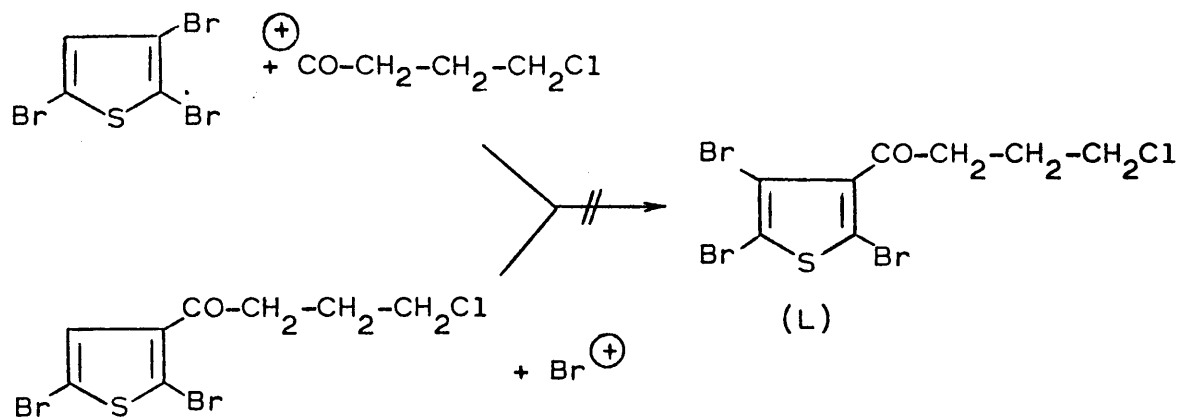
Esto explica la formación del primero y último de los productos citados.

Por otra parte, los cationes brominio formados en el medio de reacción son susceptibles de reaccionar, tanto con el dibromotiofeno de partida como con los productos inicialmente formados, para dar lugar al tetrabromotiofeno (XXII) y al 3,4,5-tribromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLVIII). La formación de un quinto compuesto, teóricamen

te previsible; el 2,4,5-tribromo-3-(γ -clorobutiril)tiofeno (L) debe tener lugar en proporción muy pequeña y no ha sido posible su aislamiento.



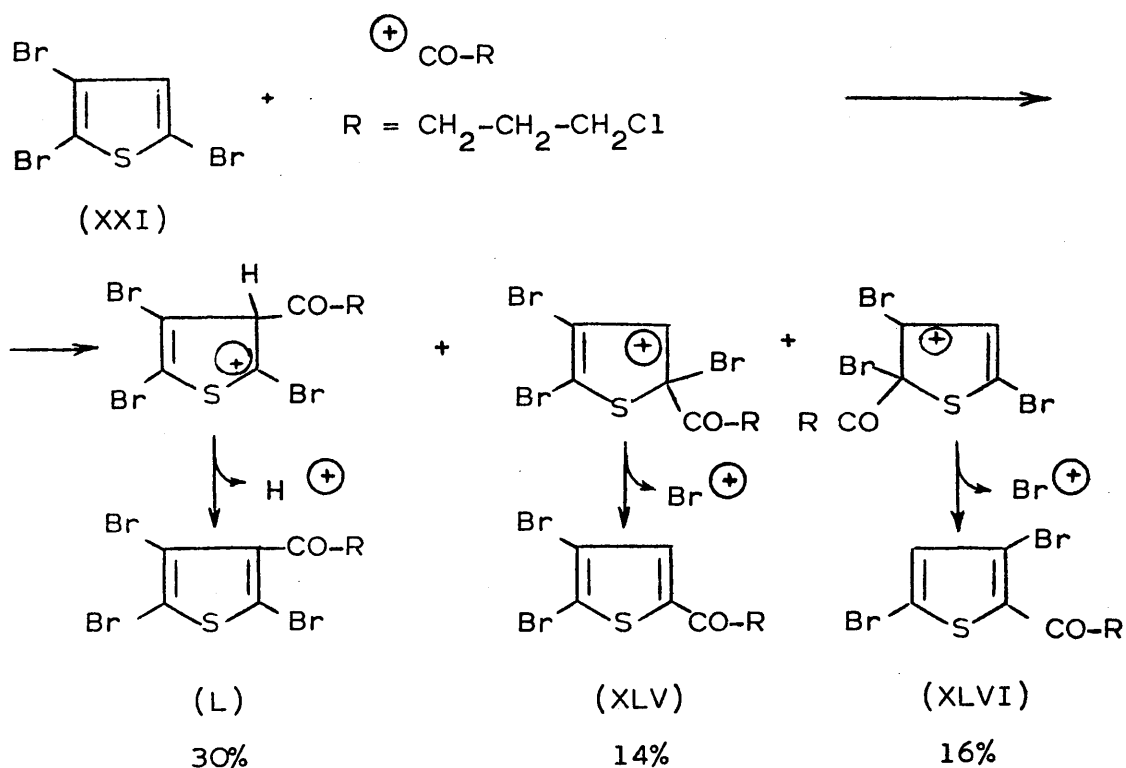
Este último compuesto podría formarse tanto por ataque del catión butirilo al 2,3,5-tribromotiofeno (XXI) que puede formarse en el curso de la reacción como por un nuevo ataque de un catión brominio a la posición beta libre del 2,5-dibromo-3-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLIX), pero dado que en ambos casos es una posición beta la atacada la reacción no parece tener lugar. A esta consideración habría que añadir el impedimento estérico previsible al ser los tres sustituyentes bromo bastante voluminosos.



Los productos de la anterior reacción se aislaron por cristalización fraccionada de EtOH -que elimina la mayor parte del tetrabromotiofeno- destilación a vacío de la mezcla restante y posterior cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente éter de petróleo:acetato de etilo 3:1.

Una situación similar es observada en el caso de la reacción de 2,3,5-tribromotiofeno (XXI) con cloruro de 3-clorobutirilo. En esta reacción se aislan, junto con el producto esperado 2,4,5-tribromo-3-(γ -clorobutiril)tiofeno (L) p.f.= 105°C (de etanol, rendimiento = 30%, tetrabromotiofeno (XXII) p.f.= 112°C, rendimiento = 10%; 4,5-dibromo-2-(γ -clorobutiril)tiofeno (XLV) p.f.= 45°C, rendimiento - 14%; y 3,5-dibromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLVI), - p.e.= 170°C/ 0,6 mm Hg rendimiento 16%.

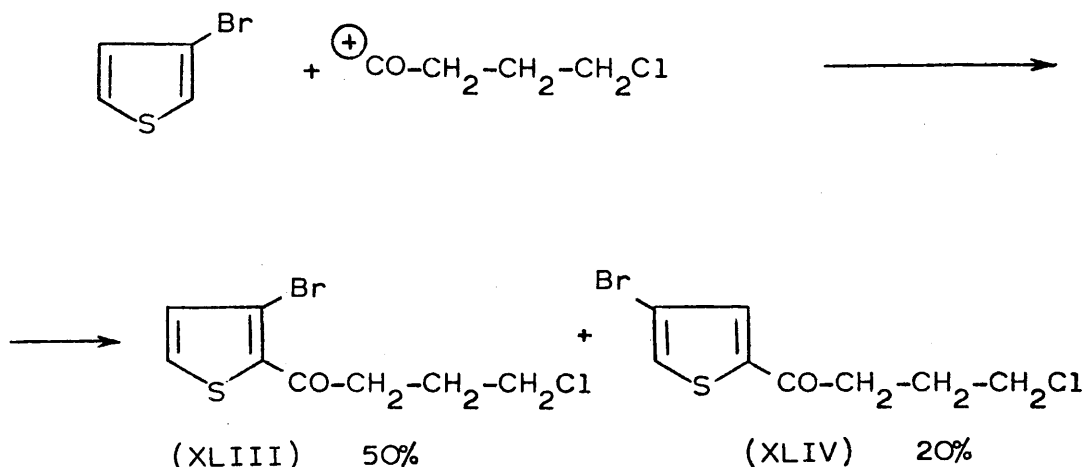
La explicación es idéntica al caso anterior. El ata que del catión butirilo puede tener lugar en la posición - beta libre o en cualquiera de las dos posiciones alfa ocupadas por bromo.



Finalmente el tetrabromotiofeno (XXII) se obtiene por el camino anteriormente señalado.

El resto de los compuestos se obtuvo en la forma esperada, con altos rendimientos. Unicamente en el caso del 3-bromotiofeno (XXIII) se obtuvieron los dos isómeros esperados: 3-bromo-2-(γ -clorobutiril)tiofeno (XLIII) P.e.= 170°C/0,6 mm Hg con un rendimiento del 50% y el 4-bromo-

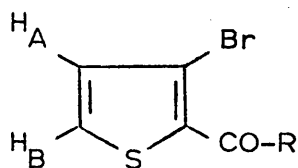
2-(γ -clorobutiril)tiofeno (XLIV) p.e. = 176°C con un rendimiento del 20%.



El resultado era previsible en cuanto al rendimiento de ambos productos, pues la posición 2, conjugada con el bromo en 3 debe tener una densidad electrónica mayor que la posición 5, estando más favorecido el ataque en aquella posición. Ambos productos codestilaron juntos del extracto bruto de la reacción y posteriormente fueron separados por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente eter de petróleo:acetato de etilo 3:1. La primera mancha corresponde al compuesto (XLI) y la segunda al compuesto (XLIV).

Las estructuras de ambos compuestos fueron asignadas de acuerdo con los los datos de RMN, concretamente con las constantes de acoplamiento de los dos dobletes del sistema

AB previsible. En el primer caso aparece en el espectro un sistema de dos dobletes centrados a δ 7,13 y 7,65 con una constante de acoplamiento 4,5 $J_{2,3} = 4,5$ Hz, mientras que en el segundo caso, los dos dobletes aparecen a δ 7,60 y 7,68 $J_{2,4} = 1,2$ Hz.

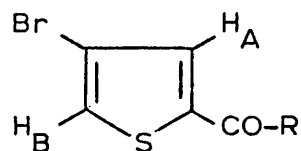


(XLIII)

$$\delta_A = 7,13$$

$$\delta_B = 7,65$$

$$J_{AB} = 4,5 \text{ Hz}$$



(XLIV)

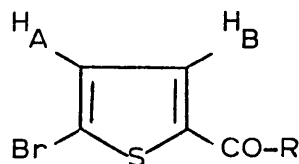
$$\delta_A = 7,60$$

$$\delta_B = 7,68$$

$$J_{AB} = 1,2 \text{ Hz}$$

Estos datos son interesantes a la hora de comprobar que el apantallamiento producido por el bromo es pequeño frente a la influencia del grupo ceto. Esto permite la asignación de protones en posiciones beta contiguos al bromo y al radical acilo, como en el caso del compuesto 5-bromo-2-(γ -clorobutiril)tiofeno (XLII). El espectro muestra dos dobletes centrados a 7,13 y 7,65 δ con una constante de acoplamiento $J_{3,4} = 3,3$ Hz.

Los datos anteriores, y los del resto de la serie, -
 permiten una asignación probable en el que el protón en -
 orto con el $>C = O$ es el más desapantallado.



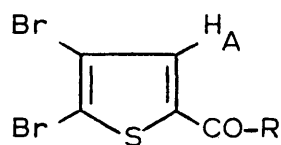
(XLII)

$$\delta_A = 7,13$$

$$\delta_B = 7,65$$

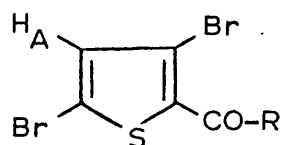
$$J_{AB} = 3,3 \text{ Hz}$$

El resto de las asignaciones de los protones tiofénicos son sencillas, pues se presentan como singletes, pero su comparación puede ser ilustrativa de las anteriores, y se expresan en las fórmulas siguientes:



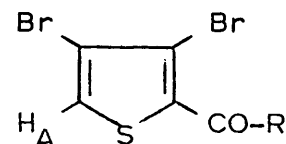
(XLV)

$$\delta_A = 7,62$$



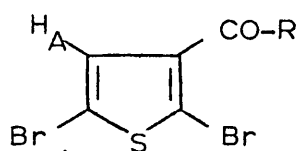
(XLVI)

$$\delta_A = 7,60$$



(XLVII)

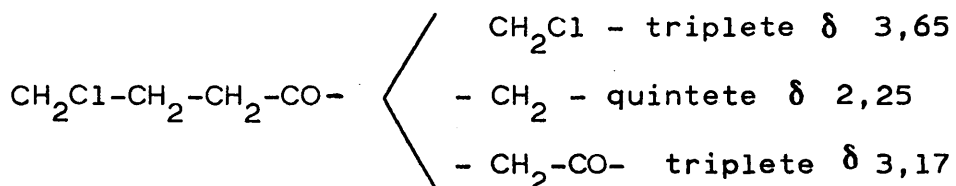
$$\delta_A = 7,73$$



(XLIX)

$$\delta_A = 7,20$$

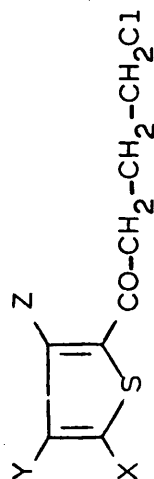
En cuanto al resto del espectro, todos los compuestos muestran: Un quintete a δ 2,25 correspondiente a dos protones; un triplete a δ 3,17 equivalente a dos protones y un segundo triplete a δ 3,65 equivalente a dos protones. Su asignación es inmediata y corresponde a los tres metilenos de la cadena cetónica.



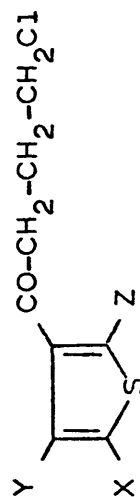
Finalmente el espectro infrarrojo de los compuestos muestra como bandas principales la del grupo C=O a 1650 cm^{-1} y la de los protones tiofénicos (en aquellos compuestos que los poseen) a 3100 y 3290 cm^{-1} aproximadamente.

Los datos fisicoquímicos de los compuestos obtenidos, así como sus rendimientos se resumen en la Tabla siguiente. Los datos de microanálisis se incluyen en la Parte Experimental de este trabajo.

TABLA III. γ -CLOROBUTIROTIENONAS OBTENIDAS A PARTIR DE BROMOTIOFENOS



Compuesto N°	X	Y	Z	Rend. (%)	P.E. (°C) (mm)	P.f. (°C)	Disolvente
XLII	Br	H	H	72	-	44	(MeOH)
XLIII	H	H	Br	50	170/0,6	-	
XLIV	H	Br	H	20	176/0,6	-	
XLV	Br	Br	H	70	-	45	(EtOH)
XLVI	Br	H	Br	91	170/0,6	-	
XLVII	H	Br	Br	80	-	95	(EtOH)
XLVIII	Br	Br	Br	85	-	90	(EtOH)

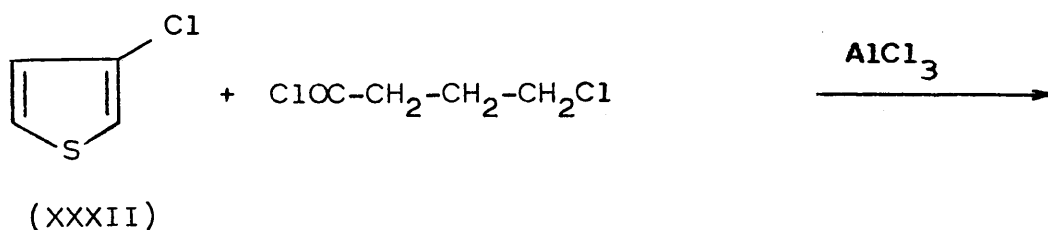


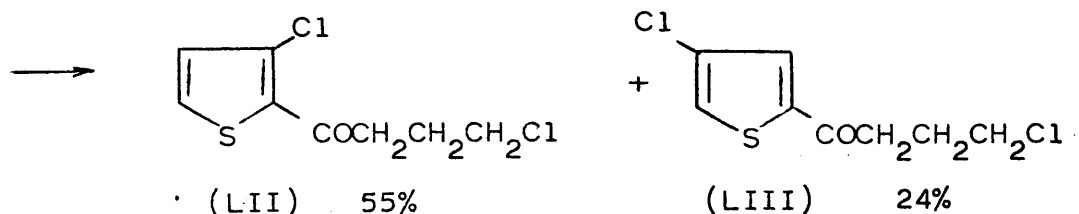
XLIX	Br	H	Br	20	161-62/0,6	-	
L	Br	Br	Br	30	-	105	(EtOH)

B. γ -Clorobutirotienonas obtenidas a partir de -
clorotiofenos.

Como ya se indicó anteriormente, los resultados obtenidos, utilizando como productos de partida los derivados clorados del tiofeno, fueron mucho más sencillos, al no producirse reacciones secundarias de sustitución-eliminación. Así, la reacción conduce en todos los casos a los productos esperados de forma prácticamente exclusiva y con rendimientos elevados que oscilan entre el 75-85%. Los rendimientos son ligeramente menores en el caso de que el catión carbonilo ataque a una de las posiciones beta del tiofeno (65-73%).

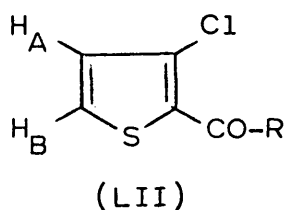
El único problema de separación de isómeros se plantea en el caso de los derivados obtenidos a partir del 3-clorotiofeno (XXXII) es decir el 3-cloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (LII y 4-cloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (LIII) - que se obtiene respectivamente con un 55 y un 24% de rendimiento.



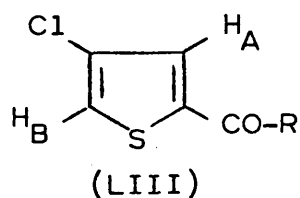


El compuesto (LII) tiene un p.e. = 148°C/O,6 mm Hg y el compuesto (LIII) de 150°C/O,6 mm Hg. Ambos codestilaron del extracto bruto de la reacción juntos y posteriormente fueron separados por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente Eter de petróleo:AcOEt 5:1.

La asignación estructural de ambos compuestos fué realizada de acuerdo con sus datos de RMN. En ambos casos el espectro muestra dos dobletes referibles a un sistema AB. En el compuesto (LII) a δ 7,08 y δ 7,64 con una $J_{2,3} = 4,0$ Hz. En el compuesto (LIII) a δ 7,48 y δ 7,63 con una $J_{2,4} = 1$ Hz.

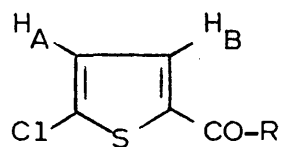


$$\begin{aligned}\delta_A &= 7,08 \\ \delta_B &= 7,64 \\ J_{AB} &= 4,0 \text{ Hz}\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}\delta_A &= 7,48 \\ \delta_B &= 7,63 \\ J_{AB} &= 1,0 \text{ Hz}\end{aligned}$$

En el resto de los compuestos la asignación de los datos de resonancia es, a nuestro juicio, la siguiente:

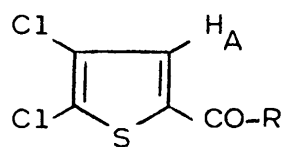


(LI)

H_A = Doblete δ 7,05

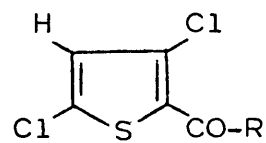
H_B = Doblete δ 7,65

J_{AB} = 3,1 Hz



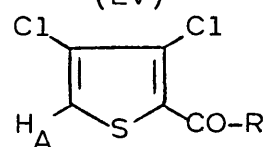
(LIV)

δ_A = 7,60



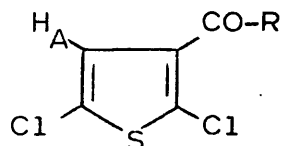
(LV)

δ_A = 7,10



(LVI)

δ_A = 7,74



δ_A = 7,28

En todos los casos aparece en el espectro RMN las señales correspondientes a la cadena $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$.

Estos datos junto con los del espectro infrarrojo, son similares a los de la serie derivada de los bromotiofenos y se detallan en la Parte Experimental, juntamente con los datos de microanálisis. Las características físicoquímicas de los compuestos y los rendimientos obtenidos se resumen en la Tabla IV siguiente.

TABLA IV. γ -CLOROBUTIROTIENONAS OBTENIDAS A PARTIR DE CLOROTIOFENOS

Compuesto N°	X	Y	Z	Rend. (%)	P.e. (°C) (mm)	P.f. (°C)	Disolvente
--------------	---	---	---	-----------	----------------	-----------	------------

LI	Cl	H	H	84	-	41	(Heptano)
LII	H	H	Cl	55	148/O,6	-	
LIII	H	Cl	H	24	150/O,6	-	
LIV	Cl	Cl	H	79	158/O,6	-	
LV	Cl	H	Cl	80	152/O,6	-	
LVI	H	Cl	Cl	75	160/O,6	-	(EtOH)
LVII	Cl	Cl	Cl	81	-	61	

LVIII	Cl	H	Cl	73	150/O,6	-	
LIX	Cl	Cl	Cl	65	168/O,6	-	

2.2.2. β -Cloropropiotienonas

La síntesis de estos compuestos se abordó de la misma forma que en el caso de las γ -clorobutirotienonas, sustituyendo el cloruro de γ -clorobutirilo por cloruro de β -cloropropionilo.

Como en el caso anterior resumimos, para mayor claridad, los resultados obtenidos en dos apartados: los correspondientes a la utilización de los derivados bromados del tiofeno como productos de partida, y los correspondientes a los derivados clorados.

A. β -Cloropropiotienonas obtenidas a partir de bromotiofenos.

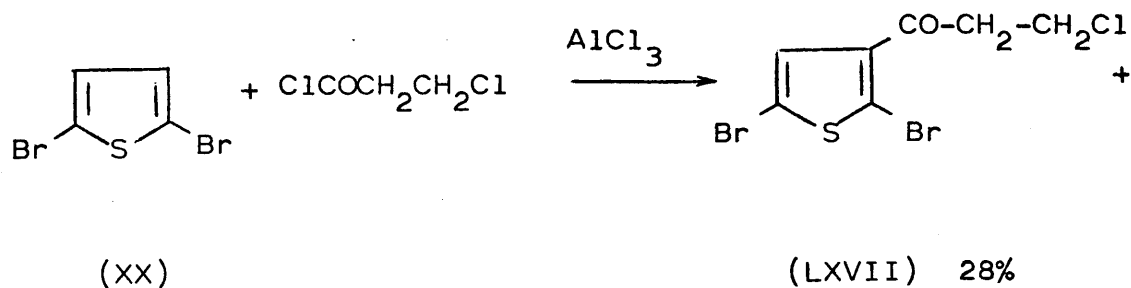
En todos los casos se obtienen los productos esperados con un rendimiento que oscila entre el 75-90%, en el caso en que el sustituyente acilo entra en posición alfa del anillo de tiofeno.

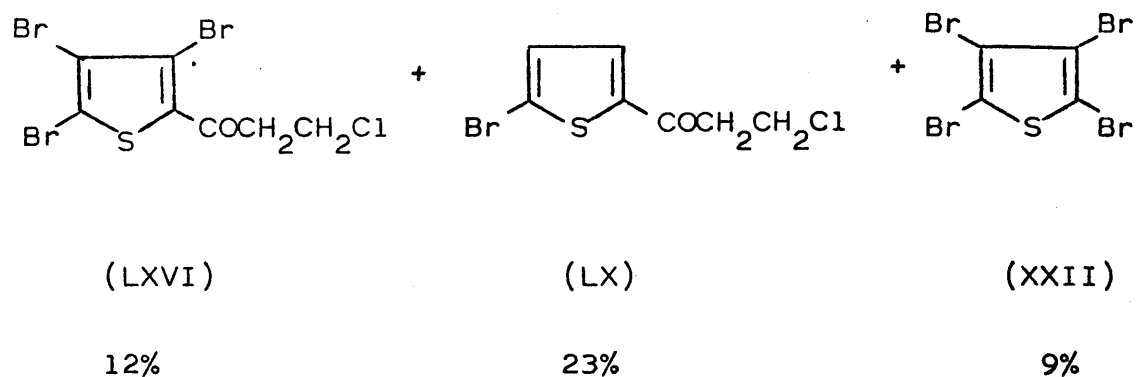
En el caso en el que el sustituyente entra en posición beta, caso del 2,5-dibromo y 2,3,5-tribromotiofeno, el rendimiento en el producto principal decrece hasta un

28 y 55% respectivamente, al tener lugar reacciones secundarias que implican eliminación de átomos de bromo en la sustitución, y nueva bromación del producto de partida y de los intermedios de reacción.

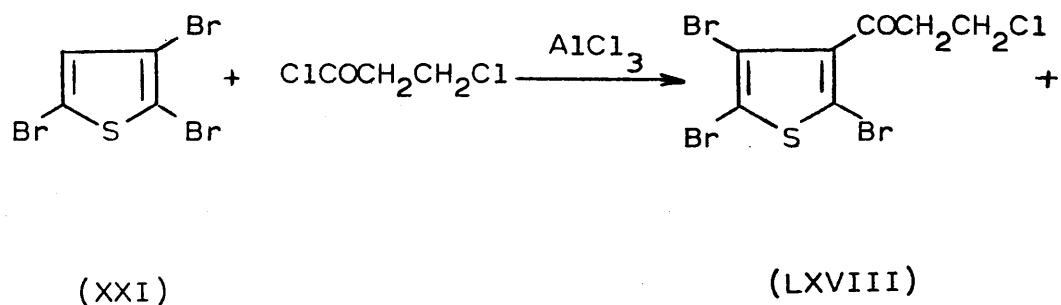
En el primero de los casos, acilación del 2,5-dibromo-tiofeno, se obtienen: 2,5-dibromo-3-(β -cloropropionil)-tiofeno: rend. 28%; p.f. = 56°C (EtOH); Tetrabromotiofeno: rend. 9%; p.f. = 112°C; 3,4,5-tribromo-2-(β -cloropropionil)-tiofeno: rend. 12% ; p.f. = 117°C y 5-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno: rend. 23%; p.f. 58°C.

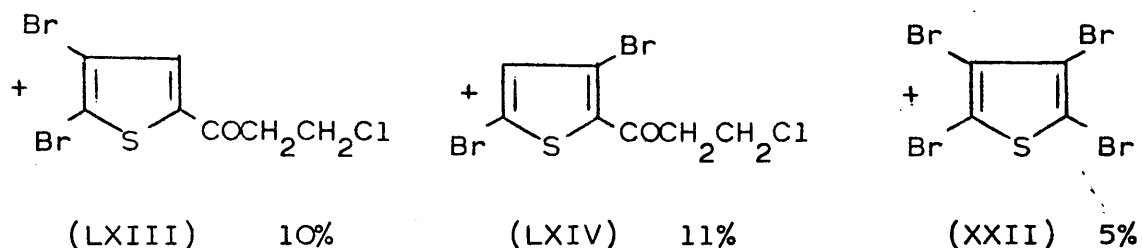
La explicación es la misma que en el caso de las clorobutiro-tienonas correspondientes, y no es procedente repetirla. La mezcla de productos se destiló, separándose dos fracciones que a continuación se cromatografiaron en columna de gel de sílice utilizando como eluyente éter de petróleo:acetato de etilo 7:1.





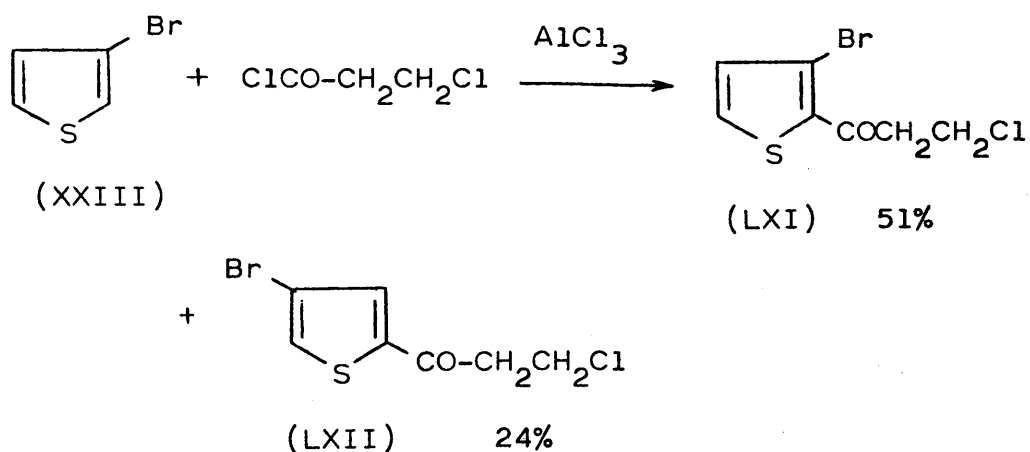
Por otra parte, en la reacción de 2,3,5-tribromotiofeno se aislan los siguientes productos: 2,4,5-tribromo-3-(β -cloropropionil) tiofeno: rend. 55%; p.f. = 72°C (EtOH); tetrabromotiofeno: rend. 5%; p.f. = 102°C; 3,5-dibromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno: rend. = 11%, p.e. = 157°C/0,6 mm Hg.





El aislamiento de estos productos fué realizado por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente éter de petróleo:acetato de etilo 5:1.

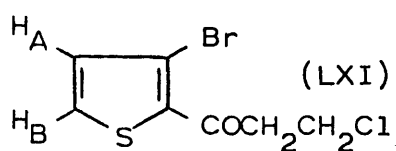
En el caso de la acilación del 3-bromotiofeno fué - también necesario abordar la separación de los dos isómeros previsibles que se forman en la reacción.



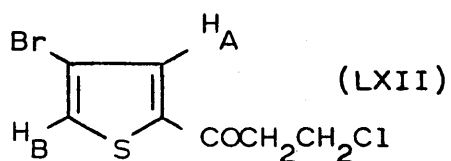
El 3-bromo-2-(β -cloropropionil)tiofeno p.e. = 128°C/0,6 mm Hg se forma con un 51% de rendimiento. Este compuesto muestra en su espectro RMN señales correspondientes a un

sistema AB en la forma de dos dobletes centrados a δ 7,11 y 7,68 con una $J_{2,3} = 4,5\text{Hz}$ correspondientes a los protones 4 y 5, respectivamente.

Silmultáneamente se aísla el 4-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno, p.e.= 132°C/O,6 mm Hg., rend. 24%, cuyas señales en RMN son referibles también a un sistema AB. Dos dobletes centrados a δ 7,59 y 7,67; $J_{2,4} = 1,1\text{ Hz}$ correspondientes a los protones 3 y 5.



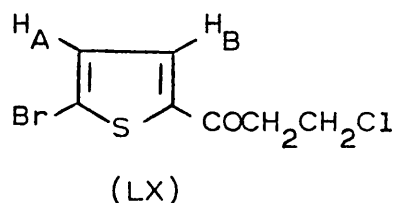
$$\begin{aligned}\delta_A &= 7,11 \\ \delta_B &= 7,68 \\ J_{AB} &= 4,5\text{ Hz}\end{aligned}$$



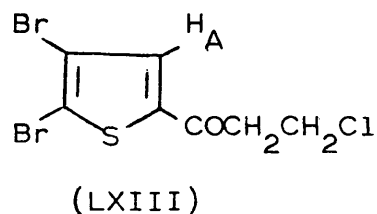
$$\begin{aligned}\delta_A &= 7,59 \\ \delta_B &= 7,67 \\ J_{AB} &= 1,1\text{ Hz}\end{aligned}$$

Ambos compuestos se aíslan por intermedio de una columna de gel de sílice utilizando como eluyente éter de - petróleo: acetato de etilo 3:1.

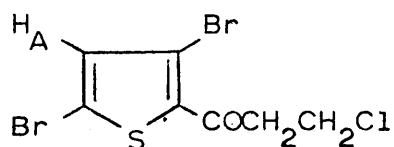
A continuación se resumen los datos de RMN en el resto de los compuestos.



$$\begin{aligned}\delta_A &= 7,10 \\ \delta_B &= 7,66 \\ J_{AB} &= 3,2\text{ Hz}\end{aligned}$$

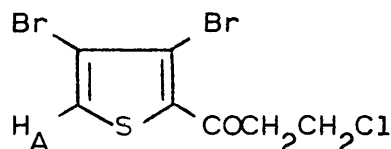


$$\delta_A = 7,61$$



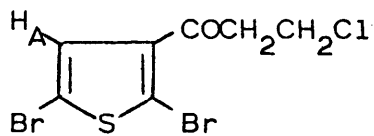
(LXIV)

$$\delta_A = 7,16$$



(LXV)

$$\delta_A = 7,75$$



(LXVII)

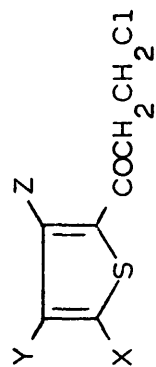
$$\delta_A = 7,21$$

En todos los registros de RMN aparecen señales idénticas referibles a la parte alifática de la molécula, es - decir dos tripletes centrados a δ 3,60 y 3,93 que deben co rresponder al metileno contiguo al CO en el primer caso y al clorometileno en el segundo.

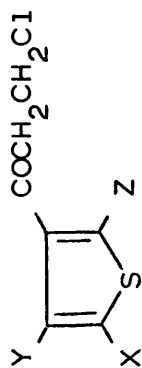
Finalmente todos los productos presentan en su regis tro IR una banda a 1650 cm^{-1} de grupo $>\text{C}=\text{O}$ y en aquellos compuestos que poseen hidrógenos tiofénicos éstos aparecen a 3090 y 3270 cm^{-1} .

En la Tabla siguiente se resumen las características fisico-químicas de estos compuestos y sus rendimientos. Los datos de microanálisis se incluyen en la Parte Experimen tal.

TABLA V. β -CLOROPROPIOTIENONAS OBTENIDAS A PARTIR DE BROMOTIOFENOS



Compuesto Nº	X	Y	Z	Rend. (%)	P.e. (°C) (mm)	p.f. (°C)	Disolvente
LX	Br	H	H	76	-	58	(MeOH/H ₂ O)
LXI	H	H	Br	51	128/0,6	-	
LXII	H	Br	H	24	132/0,6	-	
LXIII	Br	Br	H	89	-	112	(EtOH)
LXIV	Br	H	Br	90	157/0,6	-	
LXV	H	Br	Br	83	-	102	(EtOH)
LXVI	Br	Br	Br	84	-	117	(EtOH)



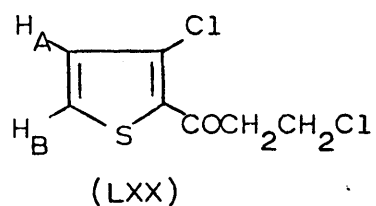
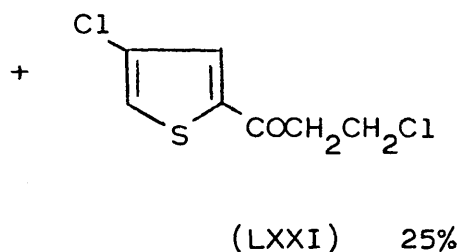
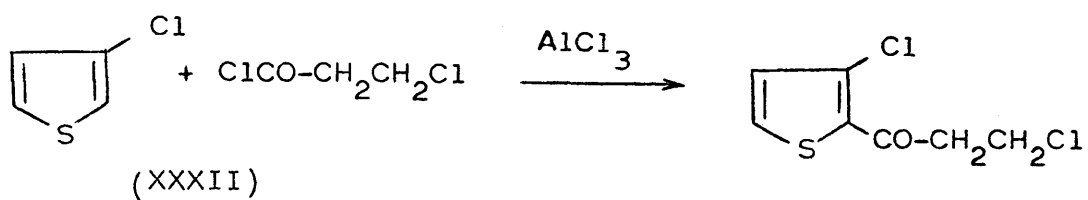
LXVII	Br	H	Br	28	-	56	(EtOH)
LXVIII	Br	Br	Br	55	-	72	(EtOH)

B. β -Cloropropiotienonas obtenidas a partir de clorotiofenos.

Paralelamente a los resultados obtenidos con las γ -clorobutirotienonas, en el caso de los cloroderivados del tiofeno no tienen lugar reacciones de sustitución-eliminación. Los rendimientos, en todos los casos, son elevados (78 - 91%).

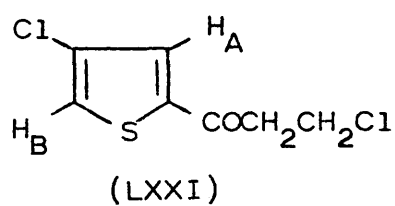
El único caso de separación de isómeros lo constituye la reacción de acilación del 3-clorotiofeno. De él se obtienen los dos isómeros esperados que codestilaron juntos del extracto bruto de reacción y posteriormente se separaron en columna de gel de sílice empleando como eluyente éter de petróleo: acetato de etilo 5:1.

Así se obtuvieron: 3-cloro-2-(β -cloropropionil)tiofeno (LXX) p.f.= 48°C (EtOH) rend.= 60% que presenta en su registro de RMN señales correspondientes a un sistema AB con dos dobletes centrados a δ 7,09 y 7,65 y una $J_{2,3} = 4,4$ Hz; y 4-cloro-2-(β -cloropropionil)tiofeno (LXXI) p.f.= 39°C (EtOH); rend.= 25% y señales en RMN correspondientes a un sistema AB: dos dobletes centrados a δ 7,47 y 7,63 y una $J_{2,4} = 1,3$ Hz.



$$\delta_A = 7,09$$

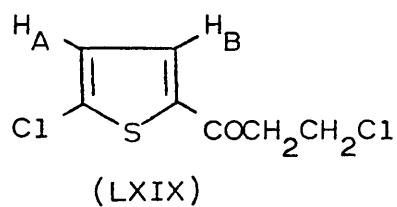
$$\delta_B = 7,65 \quad J_{AB} = 4,4 \text{ Hz}$$



$$\delta_A = 7,47$$

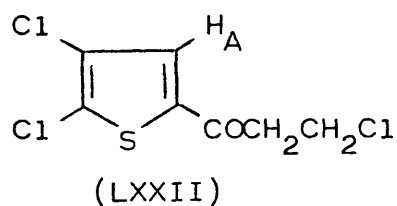
$$\delta_B = 7,63 \quad J_{AB} = 1,3 \text{ Hz}$$

A continuación se indican los datos de RMN del res
to de los compuestos:

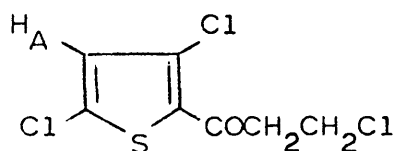


$$\delta_A = 7,06$$

$$\delta_B = 7,64 \quad J_{AB} = 3,0 \text{ Hz}$$

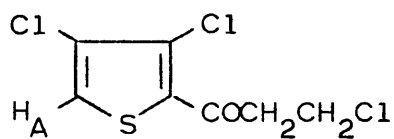


$$\delta_A = 7,60$$



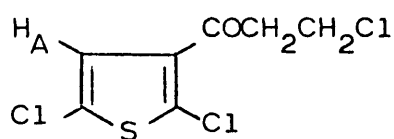
(LXXIII)

$$\delta_A = 7,11$$



(LXXIV)

$$\delta_A = 7,73$$



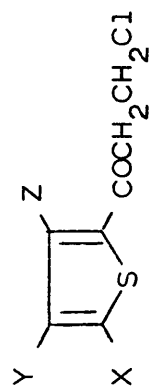
(LXXVI)

$$\delta_A = 7,30$$

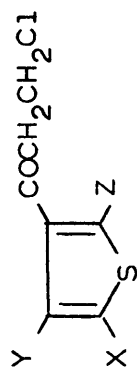
Todos los productos presentan en sus espectros de RMN dos tripletes centrados a δ 3,57 y 3,92 referibles a los dos metilenos de la cadena alifática, el que soporta el grupo carbonilo y el clorometileno, respectivamente. En su registro IR aparece una banda de >C=O a 1655 cm^{-1} y, en el caso de que existan en la molécula, bandas de protones tiofénicos a 3100 y 3280 cm^{-1} .

En el cuadro siguiente se resumen los datos fisicoquímicos y rendimientos de esta serie de compuestos. Los datos de microanálisis se incluyen en la Parte Experimental.

TABLA VI. β -CLOROPROPIOTIENONAS OBTENIDAS A PARTIR DE CLOROTIOFENOS



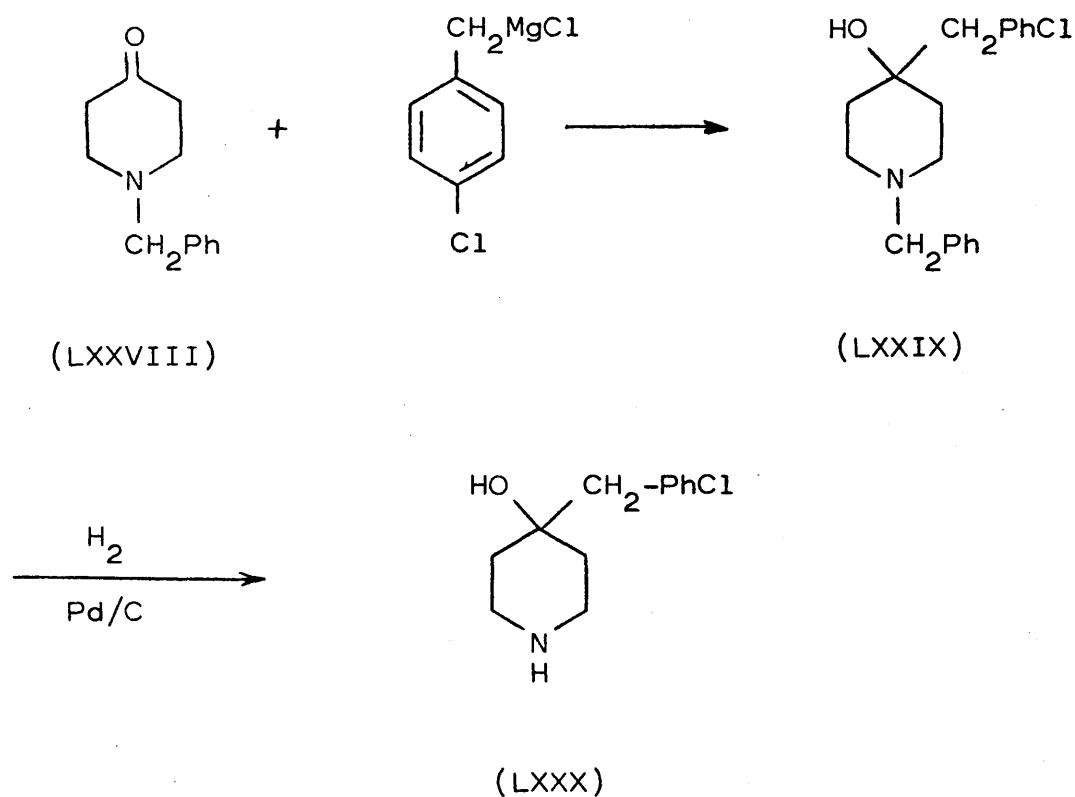
Compuesto nº	X	Y	Z	Rend(%)	P.e..(°C)(mm)	P.f.(°C)	Disolvente
LXIX	Cl	H	H	83	-	46	(Heptano)
LXX	H	H	Cl	60	-	48	(EtOH)
LXXI	H	Cl	H	25	-	39	(MeOH)
LXXII	Cl	Cl	H	78	142/O,6	-	
LXXIII	Cl	H	Cl	82	-	49	(EtOH)
LXXIV	H	Cl	Cl	82	136/O,6	-	
LXXV	Cl	Cl	Cl	90	-	58	(EtOH)



LXXVI	Cl	H	Cl	91	140/O,6	-	
LXXVII	Cl	Cl	Cl	91	145/O,6	-	

2.3. Síntesis de la 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina

Este compuesto, que, como ya se ha dicho posteriormente, se haría reaccionar con las clorocetonas obtenidas, se obtuvo a partir de la correspondiente 1-bencil-4-oxopiperidina (LXXVIII) de procedencia comercial, por reacción con cloruro de p-clorobencilmagnesio (64). La 1-bencil-4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina (LXXIX) resultante, se sometió posteriormente a una hidrogenación a presión (75 lb/inch²) a 40-50°C de temperatura en solución etanólica y utilizando como catalizador Pd/C al 10%.



El producto (LXXIX) se aísla como hidrocioruro de p.f.= 215°C (EtOH/Et₂O) con un rendimiento del 60%.

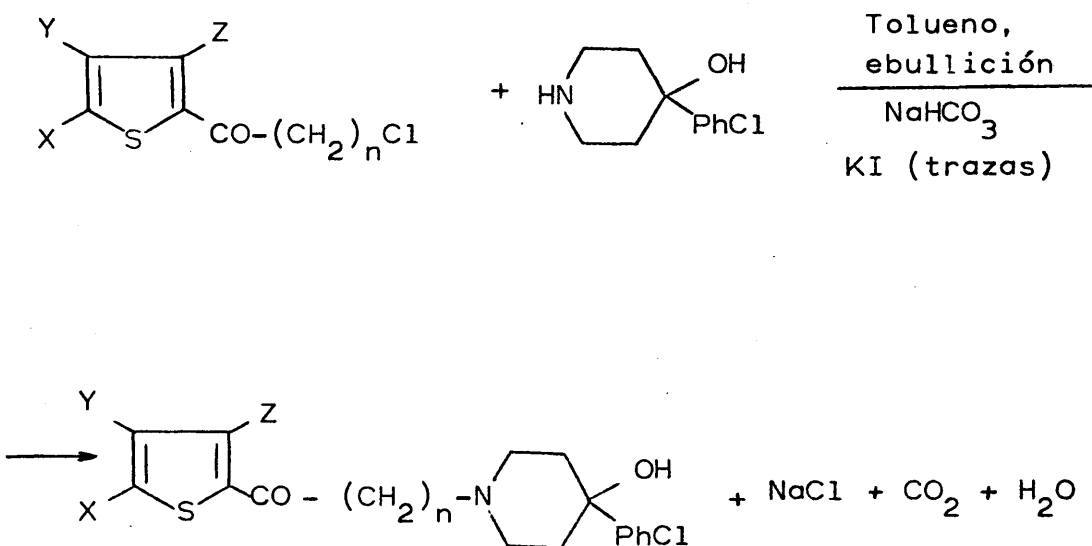
El producto final (LXXX), es decir, la 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina se aísla también como hidrocioruro de p.f.= 226°C (EtOH/Et₂O). La desbencilación transcurre con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Este último producto se empleó en todos los casos como material de partida para la síntesis de los productos finales que se describen en la presente Memoria.

3.1. Síntesis de la γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butirotienonas y β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propiotienonas.

En todos los casos se utilizó el método descrito por Harper y col. (65), que consiste en la reacción de la correspondiente clorocetona con la 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina, en el seno de un disolvente aprótico -tolueno- a reflujo, y utilizando bicarbonato sódico como neutralizador del cloruro de hidrógeno formado en la reacción. Esta viene catalizada por pequeñas cantidades de yoduro potásico, al verificarse una reacción de inter-

cambio de halógeno, sustituyéndose el cloro por yodo, -
 siendo este último más reactivo. Se trata pues de una -
 reacción de sustitución nucleófila, que viene favorecida
 por la mayor reactividad de las clorocetonas frente a los
 simples haluros de alquilo. La reacción se ha utilizado
 ampliamente, y existe un buen número de revisiones al res-
 pecto (66-68). Aunque en algunos casos se han utiliza-
 do incluso medios acuosos (69), la reacción se lleva nor-
 malmente a cabo en el seno de disolventes apróticos: éter
 anhidro (70), benceno o tolueno, empleando temperaturas
 que van desde la temperatura ambiente a la de ebullición
 del disolvente. La reacción se lleva a cabo en 24-36 ho-
 ras.



El cloruro de hidrógeno formado en la reacción es neutralizado, bien por un exceso de la propia amina o trabajando en fase heterogénea y utilizando, como en nuestro caso, carbonato o bicarbonato sódico para neutralizar el ácido formado (71-73).

Los resultados obtenidos tanto en una serie como en otra de los dos grupos de clorocetonas de partida son similares, y pueden abordarse conjuntamente. Los rendimientos obtenidos no son elevados y oscilan entre el 40-50%. Esto entraña una mayor dificultad a la hora de aislar los productos esperados y hace más compleja su posterior purificación.

Así, una vez concluida la reacción, la suspensión resultante se filtró para eliminar los componentes inorgánicos, el residuo se lavo con éter seco, y una vez eliminado el disolvente, el producto bruto de reacción se disolvió en éter, y los componentes básicos se extrajeron con solución 2N de ácido acético. La solución ácida fué neutralizada con solución diluída de hidróxido sódico y la amina extraída con éter. Posteriormente, el producto se purificó en columna de gel de sílice o en capa fina preparativa utilizando como diluyente acetona/hexano

1:1 (74).

El producto se obtiene así con pureza suficiente como puede deducirse de los datos de microanálisis. En todos los casos se intentó formar el correspondiente hidrocioruro, por tratamiento con éter seco saturado de clorhídrico, pero solo en muy pocos casos se aisló el hidrocioruro deseado, ya que en la mayoría de ellos, se trata de productos muy higroscópicos. En estos casos se intentó purificar la amina libre por cristalización utilizando como disolvente mezclas en diferentes proporciones de benceno/éter de petróleo. Tampoco esto fué posible en todos los casos, pues en la mayoría de ellos el producto final es un sólido vítreo incristalizable. En estos casos, para lograr una pureza analítica se sometió al producto a nueva cromatografía en capa preparativa, utilizando el eluyente indicado. Hay que añadir que se intentó también la formación de otras sales tales como picrato, hidrobromuro, maleato y ciclamato, tropezando con los mismos inconvenientes que en el caso del hidrocioruro.

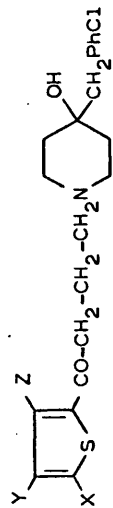
La identificación de los compuestos se hizo en base a sus datos de microanálisis y a los suministrados por su registro IR. En el espectro aparecen bandas a 3370 cm^{-1}

correspondiente al -OH asociado y a 3270 y 3090 cm^{-1} -
correspondientes a los hidrógenos tiofénicos, caso en -
que estos existan en la molécula, a 3040-3010 cm^{-1} corres-
pondientes a los hidrógenos bencénicos, a 2950-2900 cm^{-1}
correspondientes a los metilenos alifáticos, y a 1650
 cm^{-1} la banda correspondiente al grupo $>\text{C}=\text{O}$ cetónico.
En la Parte Experimental se incluyen en la descripción de
cada uno de los compuestos la referencia de las bandas de
-OH asociado y del grupo carbonilo.

El registro RMN es muy complejo, y aunque concor-
dante con las estructuras asignadas, no permite ser utili-
zado como método de identificación de los compuestos. -
Consta de dos zonas bien diferenciadas. Entre δ 1-4 -
p.p.m. aparecen como multipletes y bandas anchas los cua-
tro metilenos que forman el ciclo de piperidina, el meti-
leno bencílico, y los dos o tres metilenos de la cadena -
cetónica, así como el grupo OH, cuya señal desaparece por
agitación con agua deuterada. Entre δ 7-8 p.p.m. apare-
cen los cuatro protones bencénicos y los protones tiofé-
nicos.

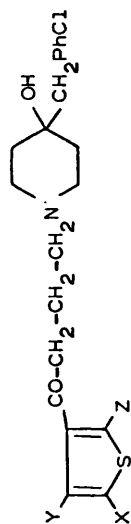
En las siguientes Tablas se resumen los resultados
obtenidos, con especificación de los rendimientos, datos
fisicoquímicos y microanálisis.

TABLA VII. 2-[γ-(4-p-CLOROBENCIL-4-HIDROXIPIPERIDINO) BUTIRIL] TIOFENOS



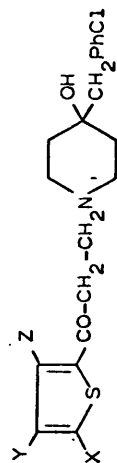
Compuesto Nº	X	Y	Z	Rend. (%)	P.f. (°C)	Disolvente	Fórmula	Análisis			
								C	H	N	
LXXI (HCl)	Br	H	H	50	194	(EtOH/Et ₂ O)	C ₂₀ H ₂₃ BrClNO ₂ S.HCl	Cal. 48,68 Enc. 48,96	4,86 5,12	2,83 2,80	
LXXXII	H	H	Br	45	85	(PhH/e.petróleo)	C ₂₀ H ₂₃ BrClNO ₂ S	Cal. 52,27 Enc. 51,90	5,03 4,96	3,06 3,39	
LXXXIII	H	Br	H	47	-		C ₂₀ H ₂₃ BrClNO ₂ S	Cal. 52,27 Enc. 52,00	5,03 5,30	3,06 3,35	
LXXXIV	Br	H	Br	50	-		C ₂₀ H ₂₂ Br ₂ ClNO ₂ S	Cal. 44,81 Enc. 45,00	4,10 4,34	2,61 2,83	
LXXXV	Br	Br	H	49	88	(PhH/e.petróleo)	C ₂₀ H ₂₂ Br ₂ ClNO ₂ S	Cal. 44,81 Enc. 45,05	4,10 4,30	2,61 2,91	
LXXXVI	H	Br	Br	48	75	(PhH/e.petróleo)	C ₂₀ H ₂₂ Br ₂ ClNO ₂ S	Cal. 44,81 Enc. 44,95	4,10 4,27	2,61 2,82	
LXXXVII	Br	Br	Br	51	115	(PhH/e.petróleo)	C ₂₀ H ₂₁ Br ₃ ClNO ₂ S	Cal. 39,05 Enc. 39,40	3,41 3,70	2,27 2,43	
LXXXVIII (HCl)	Cl	H	H	50	190	(EtOH/Et ₂ O)	C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂ S.HCl	Cal. 53,51 Enc. 53,31	5,35 5,48	3,12 3,00	
LXXXIX	H	H	Cl	46	-		C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂ S	Cal. 58,25 Enc. 58,41	5,68 5,92	3,40 3,40	
XC	H	Cl	H	46	-		C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ NO ₂ S	Cal. 58,25 Enc. 58,37	5,68 5,81	3,40 3,42	
XCI	Cl	H	Cl	44	-		C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ NO ₂ S	Cal. 53,75 Enc. 54,00	4,92 4,73	3,13 3,19	
XCII	Cl	Cl	H	48	81	(PhH/e.petróleo)	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ NO ₂ S	Cal. 53,75 Enc. 53,61	4,92 4,63	3,13 3,43	
XCIII	H	Cl	Cl	50	70	(PhH/e.petróleo)	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ NO ₂ S	Cal. 53,75 Enc. 54,10	4,92 4,63	3,13 3,09	
XCIV	Cl	Cl	Cl	41			C ₂₀ H ₂₁ Cl ₄ NO ₂ S	Cal. 49,89 Enc. 49,61	4,36 4,47	2,91 2,98	

TABLA VIII. 3-[γ-(4-p-CLOROBENCIL-4-HIDROXIPIPERIDINO) BUTIRIL] TIOFENOS



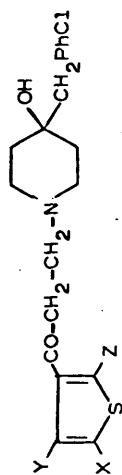
Compuesto N°	X	Y	Z	Rend. (%)	P.f. (°C)	Disolvente	Fórmula	Cal. Enc.	C	Andlisis H	N
XCV	Br	H	Br	48			$C_{20}H_{22}Br_2ClNO_2S$	Cal. 44,81 Enc. 44,46		4,10 4,31	2,61 2,93
XCVI	Br	Br	Br	50	95	(PhH/e.petróleo)	$C_{20}H_{21}Br_3ClNO_2S$	Cal. 39,05 Enc. 39,04		3,41 3,23	2,27 2,34
XCVII	Cl	H	Cl	45			$C_{20}H_{22}Cl_3NO_2S$	Cal. 53,75 Enc. 53,97		4,92 4,96	3,13 3,00
XCVIII	Cl	Cl	Cl	42			$C_{20}H_{21}Cl_4NO_2S$	Cal. 49,89 Enc. 49,80		4,36 4,53	2,91 3,00

TABLA IX. 2-[β -(4-p-CLOROBENCIL-4- HIDROXIPIPERIDINO) PROPIONIL] TIOFENOS



Compuesto No.	X	Y	Z	Rend. (%)	P.f. (°C)	Disolvente	Fórmula	Análisis			
								C	H	N	
XCIX (HCl)	Br	H	H	48	201	(EtOH/Et ₂ O)	C ₁₉ H ₂₁ BrClNO ₂ S.HCl	Cal. 47,59 Enc. 47,45	4,59 4,65	2,92 2,80	
C	H	H	Br	51	-		C ₁₉ H ₂₁ BrClNO ₂ S	Cal. 51,52 Enc. 51,60	4,74 4,64	3,16 3,20	
CI	H	Br	H	42	-		C ₁₉ H ₂₁ BrClNO ₂ S	Cal. 51,52 Enc. 51,87	4,74 4,53	3,16 3,32	
CII	Br	H	Br	41	-		C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ ClNO ₂ S	Cal. 43,72 Enc. 44,00	3,83 3,65	2,68 2,98	
CIII	Br	Br	H	47	-		C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ ClNO ₂ S	Cal. 43,72 Enc. 43,45	3,83 4,00	2,68 2,36	
CIV	H	Br	Br	48	-		C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ ClNO ₂ S	Cal. 43,72 Enc. 43,53	3,83 3,62	2,68 2,98	
CV	Br	Br	Br	48	125	(PhH/e.petróleo)	C ₁₉ H ₁₉ Br ₃ ClNO ₂ S	Cal. 37,96 Enc. 38,28	3,16 2,96	2,33 2,15	
CVI (HCl)	Cl	H	H	47	199	(EtOH/Et ₂ O)	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂ S.HCl	Cal. 52,47 Enc. 52,70	5,06 4,95	3,22 3,42	
CVII	H	H	Cl	44	-		C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂ S	Cal. 57,28 Enc. 57,50	5,27 5,00	3,51 3,64	
CVIII	H	Cl	H	42	-		C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂ S	Cal. 57,28 Enc. 56,96	5,27 5,48	3,51 3,73	
CIX	Cl	H	Cl	46	-		C ₁₉ H ₂₀ Cl ₃ NO ₂ S	Cal. 52,71 Enc. 52,50	4,62 4,63	3,23 3,10	
CX	Cl	Cl	H	43	-		C ₁₉ H ₂₀ Cl ₃ NO ₂ S	Cal. 52,71 Enc. 52,52	4,62 4,80	3,23 3,52	
CXI	H	Cl	Cl	50	-		C ₁₉ H ₂₀ Cl ₃ NO ₂ S	Cal. 52,71 Enc. 53,00	4,62 4,42	3,23 3,12	
CXII	Cl	Cl	Cl	48	-		C ₁₉ H ₁₉ Cl ₄ NO ₂ S	Cal. 48,82 Enc. 49,00	4,06 3,90	2,99 2,63	

TABLA X. 3-[β -(4-p-CLOROBENCIL-4-HIDROXIPIPERIDINO)PROPIONIL] TIOFENOS



Compuesto N°	X	Y	Z	Rend. (%)	P.f. (°C)	Disolvente	Fórmula	Cal. Enc.	C	H	N	Análisis
CXIII	Br	H	Br	50	-		$C_{19}H_{20}Br_2ClNO_2S$	43,72 44,00	3,33 3,73	2,68 2,43		
CXIV	Br	Br	Br	45	-		$C_{19}H_{20}Br_3ClNO_2S$	37,96 37,64	3,16 3,00	2,33 2,53		
CXV	Cl	H	Cl	50	-		$C_{19}H_{20}Cl_3NO_2S$	52,60 52,60	4,62 4,93	3,23 3,42		
CXVI	Cl	Cl	Cl	47	-		$C_{19}H_{19}Cl_4NO_2S$	48,82 48,52	4,06 4,13	2,99 2,71		

C A P I T U L O I V

ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LOS ISOSTEROS TIOFENICOS

DEL HALOPERIDOL OBTENIDOS

CAPITULO IV.

ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LOS ISOSTEROS TIOFENICOS DEL HALOPERIDOL OBTENIDOS.

Pocos datos podemos aportar sobre la actividad - farmacológica de estos compuestos, pues en el momento de redactar la presente Memoria, sus estudios de actividad - están en fase de iniciación. Solo señalar aquellas pruebas a las que las diferentes series serán sometidas para conocer su actividad dentro de cuatro grandes grupos.

A.- Actividad neuroléptica

Dos son los test más importantes en este caso: La medida del antagonismo a la conducta esterotipada inducida por anfetamina, y la producción de catalepsia.

B.- Actividad anticolinérgica

Que puede ser estudiada mediante la medida de la prevención contra el temblor inducida por la administración de tremorina.

C.- Actividad anticonvulsivante

En este caso los test más importantes a realizar - son: Prevención del electroshock y Prevención de las con vulsiones inducidas por administración de leptazol.

D.- Actividad analgésica

Tres son los test indicativos de esta actividad: el del "plato caliente", el "Tail pinch" y el "Tail - flick".

Todas las pruebas anteriormente señaladas habrán de suministrarnos un estudio muy completo de las posibles actividades de los compuestos finales obtenidos.

CAPITULO V

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos y se han de terminado con un bloque Gallenkamp.

Los microanálisis han sido realizados por J. Prieto bajo la dirección del Dr. J. Calderón en el Laboratorio de Microanálisis del C.N.Q.O.

Los espectros IR se han obtenido con un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 457, con la colaboración de la Srta. Vellaz.

Los espectros de RMN se han registrado en un espectrómetro Perkin Elmer, modelo R-10, con la colaboración de la Srta. Guerrero. Se ha utilizado Tetrametilsilano como referencia interna e indicado en cada caso el disolvente utilizado. Los valores se entenderán siempre en unidades δ .

Las cromatografías en capa fina se han realizado en cromatoplasmas de 0,25 mm de Gel de Sílice GF₂₅₄ Merck y - las cromatografías preparativas (2 mm) con Gel de Sílice Merck PF₂₅₄.

Deseamos expresar aquí, nuestro agradecimiento a las personas citadas por su valiosa colaboración.

Mientras no se indique lo contrario, los productos - auxiliares empleados en las reacciones que se describen a continuación fueron de procedencia comercial.

I. Preparación de los derivados halogenados del tiofeno

A. Derivados bromados

Obtención de 2,3,5-tribromotiofeno (46)

En un matraz de tres bocas de cinco litros se colocan 1125 grs. de tiofeno (13,4 moles) y 450 ml de cloroformo. El matraz está provisto de un agitador mecánico, embudo de goteo y un tubo de desprendimiento de bromuro de hidrógeno. El matraz se refrigera con agua, mientras se añaden goteando 6480 grs. de bromo (40,6 moles) en un período de diez horas.

La mezcla se abandona durante la noche y a continuación se calienta a 50°C tres horas, se lava con solución de hidróxido sódico 2N y se refluje siete horas con una solución de 800 grs. de hidróxido potásico en 1,5 litros de etanol al 95%, y a continuación se vierte sobre agua. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre cloruro cálcico y se fracciona. Rinde 3200 - 3650 grs. (75-85%) de 2,3,5-tribromotiofeno, p.e. 123-4°C/9 mm Hg. p.f. = 25-27°C.

Obtención de 3-bromotiofeno (47)

En un matraz de tres bocas equipado con agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo se colocan 1850 ml de agua, 783 grs. (12,0 moles) de zinc en polvo y 700 ml de ácido acético. La mezcla fuertemente agitada se lleva a ebullición, y una vez eliminada la calefacción se añaden goteando 1283 grs (4 moles) de 2,3,5-tribromotiofeno a la suficiente velocidad para mantener la mezcla en constante ebullición. La adición se completa en 70 minutos. Se calienta de nuevo a reflujo durante tres horas. Se sustituye ahora el refrigerante de reflujo por uno de destilación y la mezcla se destila hasta que no destile más compuesto orgánico mezclado con agua (aproximadamente la mitad del volumen). La capa orgánica se separa, se lava con 50 ml de solución de carbonato sódico al 10%, 100 ml de agua, se seca sobre cloruro cálcico anhidro y se destila en columna. Se recogen cabezas de tiofeno (19 grs, p.e.= 78-159°C) y 3-bromo-tiofeno, 585 grs. (90%), p.e.= 159-160°C, $n_D^{20} = 1,5919$.

Obtención de 2-bromotiofeno y 2,5-dibromotiofeno

METODO A (48)

Una mezcla de 84 grs (1 mol) de tiofeno y 100 mls de tetracloruro de carbono se enfrían en baño de hielo y se añaden 176 grs (1,1 moles) de bromo en 300 ml de tetracloruro de carbono con agitación durante cuatro horas. Se elimina el disolvente y el residuo se calienta con 15 grs de hidróxido sódico en polvo durante cuatro horas en baño de vapor. Se decanta la capa orgánica, y la fase acuosa se extrae con tetracloruro de carbono. Por destilación en columna se obtienen 89,7 grs (55%) de 2-bromotiofeno, p.e.=154°C y 29,2 grs (12%) de 2,5-dibromotiofeno, p.e.=95°C.

METODO B (49)

A una solución de 297 grs (3,53 moles) de tiofeno en un volumen igual de benceno se añaden 950 grs (5,92 moles) de bromo tan rápidamente como sea posible. Después que la evolución de bromuro de hidrógeno se hace lenta, se le añaden 700 mls de etanol y 250 grs de hidróxido sódico y se mantiene a la temperatura de reflujo durante dieciseis

horas. Se diluye con agua y la capa orgánica se separa, se seca sobre cloruro cálcico anhidro y se destila en columna. Se obtienen 152 grs (26%) de 2-bromotiofeno y 425 grs (50%) 2,5-dibromotiofeno.

Obtención de 2,3-dibromotiofeno (50)

A una solución de 33 grs (0,2 moles) de 3-bromotiofeno en 200 mls de dioxano, se le añaden goteando durante cinco horas otra de 32 grs (0,2 moles) de bromo en 200 mls de dioxano. Posteriormente la mezcla se calienta a 80°C durante una hora. La mezcla se vierte sobre 700 grs de hielo. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con tres porciones de 200 mls de éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de hidróxido sódico 1 N, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. El residuo se destila a vacío y se obtienen 37 grs (76%) de 2,3-dibromo-tiofeno, p.e. = 80°C/10 mm Hg.

Obtención de 3,4-dibromotiofeno (50)

En un matraz provisto de tubo de entrada de nitrógeno-

no seco, se colocan 200 grs (0,5 moles) de tetrabromotiofeno, 48 grs (2 átomos-gramo) de magnesio y 150 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden 50 ml de una solución preparada disolviendo 188 grs (1 mol) de 1,2-dibromoetano en 1500 ml de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla se agita a temperatura ambiente. La reacción exotérmica se modera con un baño de hielo y se añade goteando el resto de la disolución de dibromoetano. La mezcla se mantiene con agitación durante veinticuatro horas, y después se vierte sobre 3000 ml de agua fría. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con cloroformo (4 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. El residuo se destila a vacío. Rinde 90 grs (75%) de 3,4-dibromotiofeno, p.e.= 108-110°C/10 mm Hg.

Obtención de tetrabromotiofeno y 2,3,5-tribromotiofeno (50)

A una solución de 400 grs (4,76 moles) de tiofeno en 200 ml de cloroformo seco, se añaden 2630 grs (16,45 moles) de bromo durante diez horas. La mezcla se mantiene con - agitación durante la noche y a continuación se refluje durante 2 horas. Se añade con precaución una solución de -

400 grs de hidróxido potásico en 700 ml de etanol. La mezcla orgánica se refluje durante 4 horas y después se vierte sobre 2500 ml de agua helada. La suspensión se filtra y el filtrado se extrae con eter. Los extractos orgánicos - se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, y se evaporan. El residuo se disuelve en etanol caliente; después de enfriar recristalizan 950 grs (50%) de tetrabromotiofeno, p.f. = 114°C.

El líquido de cristalización se evapora y el residuo se destila a vacío obteniendose 343 grs (22%) de 2,3,5-tribromotiofeno, p.e. = 125°C/10 mm Hg.

Obtención de 2,4-dibromotiofeno (54)

A una solución de 32 grs. de 2,3,5-tribromotiofeno en 75 mls de éter anhidro y enfriada a -40°C, se añaden muy rápidamente 100 ml de solución aproximadamente 1 M de butil litio en n-hexano. Después de agitar durante cuatro minutos, la solución se vierte sobre hielo (250 grs), la capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. La solución se concentra a presión normal y el residuo se destila a vacío obteniendose 18 grs (75%) de

2,4-dibromotiofeno, p.e. 83-85°C./9-10 mm Hg.

Obtención de 2,3,4,-tribromotiofeno (54)

A una solución de 34 grs de tetrabromotiofeno en - 100 mls de éter seco enfriado a 0°C y en atmósfera de nitrógeno, se añaden 100 mls de butil litio aproximadamente 1 M en n-hexano durante diez minutos con agitación. Terminada la adición la mezcla se agita veinticinco minutos más y se vierte sobre hielo (250 grs). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con éter. Los extractos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. La solución se concentra a presión normal y el residuo se destila. Se obtienen 23,1 grs (85%) de 2,3,4-tribromotiofeno, p.e.= 132-134°C / 11 mm Hg. El producto puede ser recristalizado de éter de petróleo obteniéndose agujas blancas de p.f.= 42-44°C.

B. Derivados clorados

Método 1 : Cloración directa del tiofeno

Obtención de 2-clorotiofeno y 2,5-diclorotiofeno (52)

2100 grs de tiofeno (25 moles) se colocan en un matraz de tres bocas de tres litros, dotado de refrigerante de reflujo, termómetro y tubo de entrada de gases y sometido a acción magnética. La temperatura se mantiene a - 50°C mientras se pasa una corriente de cloro. La adición de cloro se suspende una vez que han sido absorbidos 25 moles (aumento de 1775 grs de peso) en un tiempo aproximado de tres horas. A continuación y una vez frío se trata con precaución con 15 moles de potasa sólida y se calienta entre 80 y 100°C durante treinta y seis horas. Acabada la calefacción, la mezcla se destila a vacío de trompa recogiendo una mezcla de 2-cloro y 2,5-diclorotiofeno en proporción aproximada 2:1. La fracción superior está constituída por una mezcla compleja de dicloros, tricloros y tetraclorotiofenos. La mezcla principal se redestila en columna equivalente a 10 platos teóricos, empleando una razón de reflujo 10:1. Se recoge una fracción de 958 grs de

2-clorotiofeno, p.e.= 128°C, $n_D^{20} = 1,549$.

La segunda fracción está constituida por 498 grs de 2,5-diclorotiofeno, p.e.= 162°C, $n_D^{20} = 1,563$.

Obtención de 2,5-diclorotiofeno y 2,3,5-triclorotiofeno y 2,3,4-triclorotiofeno (52).

2940 grs de tiofeno (35 moles) se colocan en un matraz de tres bocas de tres litros, dotado de refrigerante, termómetro y tubo de entrada de gases y sometido a agitación magnética. Desde una temperatura inicial de 45°C la mezcla se somete al paso de una viva corriente de cloro, - 140 moles (9940 grs), aumentándose la temperatura una vez adicionado el primer tercio de la cantidad total de cloro hasta alcanzar la temperatura de reflujo, 190°C. Una vez concluida la adición se calienta a reflujo durante dos horas y media, produciéndose una notable evolución de cloruro de hidrógeno. Completada la pirólisis, la mezcla se - destila a vacío de trompa. La primera fracción que destila entre 50 y 70°C, está compuesta principalmente de 2,5-diclorotiofeno. La siguiente fracción entre 70 y 90°C es una - mezcla de 2,3,4- y 2,3,5-triclorotiofeno, siendo la última fracción la correspondiente al tetraclorotiofeno.

La primera fracción se destila a presión normal en columna equivalente a 10 platos teóricos y empleando una razón de reflujo de 10:1 y rinde 1204 grs de 2,5-diclorotiofeno, p.e.= 162°C, $n_D^{20} = 1,563$.

La segunda fracción se destila a presión normal obteniéndose 2225 grs de 2,3,5-triclorotiofeno, p.e.= 198°C $n_D^{20} = 1,579$ y 480 grs de 2,3,4-triclorotiofeno, p.e.= 210°C., $n_D^{20} = 1,586$.

Método 2: Transhalogenación a partir de bromotiofenos. (53).

Una mezcla bien agitada del correspondiente bromotiofeno (0,2 moles) y cloruro cuproso anhidro (0,3 moles por cada átomo de bromo que va a ser sustituido) en dimetilformamida seca (150 ml), se calienta a la temperatura de reflujo durante 12-18 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, y una vez fría, la mezcla se vierte en un matraz que contiene agua (1500 ml) y el clorotiofeno producido se codestila con agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre cloruro cálcico anhidro y se redestila.

2-Clorotiofeno; rend. = 95%; p.e.= 128°C, $n_D^{20} = 1,5508$.

3-Clorotiofeno; rend. = 98%; p.e.= 137°C, $n_D^{20} = 1,5522$.

2,5-Diclorotiofeno; rend.= 85%; p.e.= 162°C, $n_D^{20} = 1,5644$.

2,4-Diclorotiofeno; rend.= 80%; p.e.= 167°C, $n_D^{20} = 1,5455$.

2,3-Diclorotiofeno; rend.= 90%; p.e.= 173°C, $n_D^{20} = 1,5728$.

3,4-Diclorotiofeno; rend.= 95%; p.e.= 182°C, $n_D^{20} = 1,5730$.

2,3,5-Triclorotiofeno; rend.= 60%; p.e.= 198°C, $n_D^{20} = 1,5792$.

2,3,4-Triclorotiofeno; rend.= 85%; p.e.= 112°C, $n_D^{20} = 1,5842$.

2,3,4,5-Tetraclorotiofeno; rend.= 30%, p.e.= 235°C.

II. Síntesis de γ -clorobutirotienonas y β -cloropropio- tienonas.

A. γ -Clorobutirotienonas

Método General

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, dotado de refrigerante de reflujo y sometido a agitación magnética, se suspenden 30,7 grs (0,23 moles) de tricloruro de aluminio anhidro en 200 mls de sulfuro de carbono anhidro, se añaden 32,43 grs (0,23 moles) de cloruro de γ -clorobutirilo y luego se adicionan gota a gota 0,2 moles del derivado halogenado del tiofeno correspondiente. Se mantiene dieciseis horas a temperatura ambiente y a continuación una hora a reflujo. La mezcla se vierte sobre hielo acidificado con cloruro de hidrógeno, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el disolvente y el residuo se destila a vacío.

A continuación se detallan los productos obtenidos indicando en cada caso los productos de partida.

Reacción entre 2-bromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene el 5-bromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno.
(XLII). Rendimiento 72%. P.F. 44°C. (de metanol).

Espectro R.M.N (Deuterocloroformo): δ 2,25 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,17 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,65 (triplete, 2H, CH_2Cl); 7,13 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,65 (doblete, 1H, protón tiofénico en 3).
 $J_{2,3} = 3,3\text{Hz}$.

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); 3090 cm^{-1} y 3290 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrClOS}$: C: 35,90; H: 2,99; S: 11,96
Encontrado : C: 36,04; H: 3,36; S: 11,69

Reacción entre 3-bromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

El primer producto esperado 3-bromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLIII) se obtiene con un rendimiento del

50%. P.e= 170°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,30 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,18 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,68 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,13 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,65 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,3}=4,5$ Hz.

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 y 3280 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClBrOS}$: C: 35,90; H: 2,99; S: 11,96

Encontrado : C: 35,81; H: 2,80; S: 12,10

Junto a este producto se aisla también de la reacción el 4-bromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno, (XLIV).

Rendimiento 20%; p.e.= 176°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,30 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,25 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,69 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,60 (doblete, 1H, protón tiofénico en 3); 7,68 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,4}=1,2$ Hz.

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} y 3290 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $C_8H_8BrClOS$: C: 35,90; H: 2,99; S: 11,96

Encontrado : C: 36,05; H: 2,80; S: 11,80

Para la separación de estos dos compuestos se empleó una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando - como eluyente éter de petróleo:acetato de etilo en proporción 3:1. La primera mancha corresponde al 3-bromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno. La segunda mancha corresponde al 4-bromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno.

Reacción entre 2,3-dibromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 4,5-dibromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLV). Rendimiento 70%. P.f. = 45°C (de etanol)

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,30 (quintete, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$); 3,10 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,65 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,62 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (en nujol): 1660 cm^{-1} (C=O); 3090 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $C_8H_7Br_2ClOS$: C: 27,70; H: 2,02; S: 9,23

Encontrado: C: 27,95; H: 2,16; S: 9,47

Reacción entre 2,4-dibromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene el 3,5-dibromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLVI). Rendimiento 91%. P.e. = 170°C/0,6 mmHg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,30 (quintete, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2$); 3,20 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,16 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $C_8H_7Br_2ClOS$: C: 27,70; H: 2,02; S: 9,23

Encontrado: C: 27,51; H: 2,00; S: 9,53

Reacción entre 3,4-dibromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 3,4-dibromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLVII). Rendimiento 80%. P.f. = 95°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,27 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,32 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,75 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,73 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{ClOS}$: C: 27,70; H: 2,02; S: 9,23
Encontrado : C: 27,79; H: 2,30; S: 9,50

Reacción entre 2,5-dibromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

El primer producto esperado 2,5-dibromo-3-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLIX), se obtiene con un rendimiento del 20%. P.e. = 161°C-162°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,21 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,05 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,67 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,20 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1660 cm^{-1} (C=O); 3090

cm⁻¹ (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para C₈H₇Br₂ClOS: C: 27,70; H: 2,02; S: 9,23

Encontrado : C: 27,98; H: 1,96; S: 9,40

Junto a este producto se aislan también de la reacción los siguientes compuestos: tetrabromo-tiofeno (XXII) (rendimiento 10%, p.f.= 112°C); 3,4,5-tribromo-2-(γ-clorobutiril) tiofeno (XLVIII) (rendimiento 14%, p.f.=90°C); 5-bromo-2-(γ-clorobutiril) tiofeno (XLII) (rendimiento - 27%, p.f. 44°C). Estos dos últimos productos se describen en el apartado correspondiente.

En el aislamiento de los compuestos se procedió de la manera siguiente: Una vez extraída con cloroformo la masa de reacción, al evaporar el disolvente precipitó el tetrabromotiofeno que se filtró y recristalizó de etanol (p.f. 112°C). El resto se destiló a vacío recogándose - tres fracciones.

La primera de p.e. 148°C/0,6 mm Hg y p.f. 44°C, corresponde al 5-bromo-2-(γ-clorobutiril) tiofeno.

La segunda resultó ser una mezcla de p.e. 161-162°C/

0,6 mm Hg que se separó mediante columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo: acetato de etilo en proporción 3:1. La primera mancha corresponde al resto de tetrabromotiofeno. La segunda - mancha corresponde al 2,5-dibromo-3-(γ -clorobutiril) tiofeno.

La tercera de p.e. 180°C/0,6 mm Hg y de p.f. 90°C corresponde al 3,4,5-tribromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno.

Reacción entre 2,3,4-tribromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 3,4,5-tribromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLVIII). Rendimiento 85%. P.f.= 90°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,25 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,30 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,73 (triplete, 2H, CH_2-Cl).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_3\text{ClOS}$: C: 22,56; H: 1,41; S: 7,52

Encontrado : C: 22,39; H: 1,74; S: 7,28

Reacción entre 2,3,5-tribromotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

El primer producto esperado 2,4,5-tribromo-3-(γ -clorobutiril) tiofeno (L), se obtiene con un rendimiento de un 30%. P.f. 105°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,24 (quintete, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 3,30 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,71 (triplete, 2H, CH₂-Cl).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm⁻¹ (C=O).

Análisis (%)

Calculado para C₈H₆Br₃ClOS: C: 22,56; H: 1,41; S: 7,52

Encontrado: C: 22,14; H: 1,78; S: 7,19

Junto a este producto se aislan también de la reacción los siguientes compuestos:

Tetrabromotiofeno (XXII) (rendimiento 10%, p.f.= 112°C);

4,5-Dibromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLV) (rendimiento 14%; p.f. 45°C).

3,5-Dibromo-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (XLVI) (rendimiento 16%, p.e. 170°C./0,6 mm Hg).

Estos dos últimos productos se describen en el apartado correspondiente.

En el aislamiento de los compuestos se procedió de la manera siguiente: Una vez extraída con cloroformo la masa de reacción, al evaporar el disolvente precipitó el tetrabromotiofeno que se filtró y recrystalizó de etanol (p.f. 112°C). El resto se destiló a vacío, y resultó ser una mezcla que se separó mediante columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo en proporción 5:1. La primera mancha corresponde al resto de tetrabromotiofeno. La segunda mancha corresponde al 3,5-dibromo-2-(γ-clorobutiril) tiofeno. La tercera mancha corresponde al 4,5-dibromo-2-(γ-clorobutiril) tiofeno. La cuarta mancha corresponde al 2,4,5-tribromo-3-(γ-clorobutiril) tiofeno.

Reacción entre 2-clorotiofeno y cloruro de γ-clorobutirilo.

Se obtiene 5-cloro-2-(γ-clorobutiril) tiofeno (LI).
(Rendimiento 84%). p.f. 41°C (de n-heptano).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,25 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,10 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,70 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,05 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,65 (doblete, 1H, protón tiofénico en 3). $J_{3,4} = 3,1$ Hz.

Espectro IR(en nujol): 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); 3090 cm^{-1} y 3290 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{OS}$: C: 43,04; H: 3,58; S: 14,35

Encontrado : C: 42,83; H: 3,55; S: 14,54

Reacción entre 3-clorotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

El primer producto esperado 3-cloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (LII), se obtiene con un rendimiento de un 55%. P.e. $148^\circ\text{C}/0,6\text{ mm Hg}$.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,22 (quintete, CH_2-CO) 3,7 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,08 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,64 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,3} = 4,0$ Hz.

113

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 y 3290 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{OS}$: C: 43,05; H: 3,58; S: 14,30

Encontrado : C: 43,23; H: 3,41; S: 14,13

Junto a este producto se aísla también de la reacción 4-cloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (LIII) con un rendimiento de un 24%; p.e. $150^\circ\text{C}/0,6\text{ mm Hg}$.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,25 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,20 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,65 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,48 (doblete, 1H, protón tiofénico en 3); 7,63 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,4} = 1\text{ Hz}$.

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 y 3290 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{OS}$: C: 43,05; H: 3,58; S: 14,30

Encontrado : C: 42,90; H: 3,48; S: 14,50

Ambos productos codestilaron del extracto bruto de

la reacción y posteriormente se separaron en columna de -
gel de sílice utilizando como eluyente eter de petróleo:
acetato de etilo 5:1.

Reacción entre 2,4-diclorotiofeno y cloruro de γ -cloro-
butirilo.

Se obtiene 3,5-dicloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno
(LV). Rendimiento 80%. P.e. 152-154°C/O,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,25 (quintete, 2H,
-CH₂-CH₂-CH₂-); 3,14 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,68 (triplet
te, 2H, CH₂-Cl); 7,10 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales) : 1650 cm⁻¹ (C=O); 3100
cm⁻¹ (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para C₈H₇Cl₃OS: C: 37,28; H: 2,71; S: 12,42

Encontrado : C: 37,00; H: 2,55; S: 12,60

Reacción entre 2,3-diclorotiofeno y cloruro de γ -cloro-
butirilo.

Se obtiene 4,5-dicloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (LIV)

Rendimiento 79%. P.e. 158°C/O,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,30 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,12 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,69 (triplete 2H, CH_2-Cl); 7,60 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_3\text{OS}$: C: 37,28; H: 2,71; S: 12,42

Encontrado: C: 37,01; H: 2,85; S: 12,30

Reacción entre 3,4-diclorotiofeno u cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 3,4-dicloro-2-(γ -clorotubiril) tiofeno (LVI). Rendimiento 75%. P.e. 160°C/O,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,27 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,28 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,73 (triplete, 2H, CH_2-Cl); 7,74 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_3\text{OS}$: C: 37,28; H: 2,71; S: 12,42

Encontrado : C: 36,94; H: 2,52; S: 12,70

Reacción entre 2,5-diclorotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 2,5-dicloro-3-(γ -clorobutiril) tiofeno (LVIII). Rendimiento 73%. P.e. $150-152^\circ\text{C}/0,6\text{ mm Hg}$.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,20 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,15 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,70 (triplete, 2H, CH_2Cl); 7,28 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 3650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_3\text{OS}$: C: 37,28; H: 2,71; S: 12,42

Encontrado : C: 37,10; H: 2,87; S: 12,70

Reacción entre 2,3,4-triclorotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 3,4,5-tricloro-2-(γ -clorobutiril) tiofeno (LVII). Rendimiento 81%. P.f. 61°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,26 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,28 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,73 (triplete, 2H, CH_2-Cl).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_4\text{OS}$: C: 32,87; H: 2,05; S: 10,96

Encontrado : C: 32,93; H: 2,26; S: 10,74

Reacción entre 2,3,5-triclorotiofeno y cloruro de γ -clorobutirilo.

Se obtiene 2,4,5-tricloro-3-(γ -clorobutiril) tiofeno (LIX). Rendimiento 65%. pe. 168°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 2,25 (quintete, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,30 (triplete, 2H, CH_2-CO); 3,72 (triplete, 2H, CH_2-Cl).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_4\text{OS}$: C: 32,87; H: 2,05; S: 10,96

Encontrado : C: 32,60; H: 1,93; S: 11,20

B. β -Cloropropiotienonas

Método General

Se procede de la misma forma que en el caso de las γ -clorobutirotienonas sustituyendo el cloruro de γ -cloro butirilo por cloruro de β -cloropropionilo.

Reacción entre 2-bromotiofeno y cloruro de β -cloropro-
pionilo.

Se obtiene 5-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LX). Rendimiento 76%. P.f. 58°C (metanol-agua).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,60 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,93 (triplete, 2H, CH₂-Cl); 7,10 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,66 (doblete, 1H, protón tiofénico en 3). $J_{3,4} = 3,2$ Hz.

Espectro IR (en nujol): 1650 cm⁻¹ (C=O); 3090 cm⁻¹ y 3270 cm⁻¹ (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para C₇H₆BrClOS: C: 33,13; H: 2,36; S: 12,62

Encontrado : C: 33,03; H: 2,40; S: 12,71

Reacción entre 3-bromotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

El primer producto esperado 3-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXI) se obtiene con un rendimiento de un 51%, p.e. 128°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,55 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,92 (triplete, 2H, CH_2Cl); 7,11 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,68 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,3} = 4,5$ Hz.

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 y 3270 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClOS}$:	C: 33,13;	H: 2,36;	S: 12,62
Encontrado :	C: 33,30;	H: 2,41;	S: 12,34

Junto a este producto se aisló también 4-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXIII) con un rendimiento de un 24%, p.e. 132°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,60 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,93 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,59 (doblete, 1H, protón tiofénico en 3); 7,67 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,4} = 1,1$ Hz.

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 y 3260 cm^{-1} (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClOS}$: C: 33,13; H: 2,36; S: 12,62

Encontrado : C: 33,37; H: 2,21; S: 12,50

Para la separación de estos dos compuestos se empleó una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente eter de petróleo:acetato de etilo, 3:1. La primera fracción corresponde al 3-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno. La segunda fracción corresponde al 4-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno.

Reacción entre 2,4-dibromotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene el 3,5-dibromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXIV). Rendimiento 90%. P.e. $157^\circ\text{C}/0,6\text{ mm Hg}$.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,53 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,92 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,16 (singlete, -1H, protón tiofénico.).

- 122 -

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O), 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{ClOS}$: C: 25,18; H: 1,49; S: 9,59

Encontrado : C: 25,35; H: 1,50; S: 9,41

Reacción entre 2,3-dibromotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene el 4,5-dibromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXIII). Rendimiento 89%. P.f. 112°C . (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,53 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,92 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7,61 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (en nujol): 1670 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{ClOS}$: C: 25,18; H: 1,49; S: 9,59

Encontrado : C: 25,47; H: 1,78; S: 9,70

Reacción entre 3,4-dibromotiofeno y cloruro de β -cloro-propionilo.

Se obtiene el 3,4-dibromo-2-(β -cloropropionil)
tiofeno (LXV). Rendimiento 83%. p.f. 102°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,60 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,96 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,75 (singlete, -1H, protón tiofénico).

Espectro IR (en nujol): 1640 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{ClOS}$: C: 25,18; H: 1,49; S: 9,59

Encontrado : C: 25,13; H: 1,58; S: 9,69

Reacción entre 2,5-dibromotiofeno y cloruro de β -cloro-propionilo.

El producto esperado 2,5-dibromo-3-(β -cloropropionil)
tiofeno (LXVII) se obtiene con un rendimiento del 28%.
P.f. 56°C. (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,56 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,94 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,21 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{ClOS}$: C: 25,18; H:1,49; S: 9,59

Encontrado: C: 25,30; H:1,59; S: 9,70

Junto a este producto se aislan también de la reacción los siguientes compuestos: Tetrabromo-tiofeno (rendimiento 9%, p.f. 112°C); 3,4,5-tribromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (rendimiento 12%, p.f. 117°C); 5-bromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (rendimiento 23%, p.f. 58°C). Estos dos últimos productos se describen en el apartado correspondiente.

En el aislamiento de estos compuestos se procedió de la manera siguiente: Una vez extraída con cloroformo la masa de reacción y evaporado el disolvente, se destiló a vacío recogiendo dos fracciones:

La primera de p.e. 138°C/0,6 mm Hg. corresponde al 5-bromo-2-(β -cloropropionil)tiofeno, p.f. 58°C.

La segunda de p.e. > 138°C/0,6 mm Hg. resultó ser una mezcla que se separó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo: acetato de etilo en proporción 7:1.

Reacción entre 2,3,4-tribromotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene 3,4,5-tribromo-2-(β -cloropropionil)tiofeno (LXVI). Rendimiento 84%. P.f. 117°C (EtOH).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,50 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,92 (triplete, 2H, CH₂-Cl).

Espectro IR (nujol): 1655 cm⁻¹ (C=O)

Análisis (%)

Calculado para C₇H₄Br₃ClOS: C: 20,41; H: 0,97; S: 7,77

Encontrado : C: 20,15; H: 1,23; S: 7,86

Reacción entre 2,3,5-tribromotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

El producto esperado 2,4,5-tribromo-3-(β -cloropropionil) tiofeno (LXVIII), se obtiene con un rendimiento del 55%. P.f. 72°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,58 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,94 (triplete, 2H, CH₂ Cl).

Espectro IR (en nujol): 1655 cm⁻¹ (C=O).

Análisis (%)

Calculado para C₇H₄Br₃ClOS: C: 20,41; H: 0,97; S: 7,77

Encontrado: C: 20,64; H: 1,11; S: 7,93

Junto a este producto se aislan también de la reacción los siguientes compuestos: Tetrabromotiofeno (rendimiento 5%, p.f. 112°C); 4,5-dibromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (rendimiento 10% p.f. 102°C); 3,5-dibromo-2-(β -cloropropionil) tiofeno (rendimiento, 11%; p.e. 157°C/0,6 mm Hg). Estos dos últimos productos se describen en el - apartado correspondiente.

En el aislamiento de estos compuestos se empleó una columna de gel de sílice utilizando como eluyente éter de petróleo: AcOEt 5:1.

Reacción entre 2-clorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene 5-cloro-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXIX). Rendimiento 83%. P.f. 46°C (de n-heptano).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,57 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,92 (triplete, 2H, CH₂Cl); 7,06 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,64 (doblete, 1H, protón -tiofénico en 3). $J_{3,4} = 3,0$ Hz.

Espectro IR (en nujol) : 1655 cm⁻¹ (C=O); 3100 y 3280 cm⁻¹ (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para C₇H₆Cl₂OS: C: 40,01; H: 2,87; S: 15,31

Encontrado : C: 40,32; H: 2,93; S: 15,00

Reacción entre 3-clorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

El primer producto esperado el 3-cloro-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXX) se obtiene con un rendimiento de un 60%. P.f. 48°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,55 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,91 (triplete, 2H, CH₂-Cl); 7,09 (doblete, 1H, protón tiofénico en 4); 7,65 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5), $J_{2,3} = 4,4$ Hz.

Espectro IR (en nujol): 1650 cm⁻¹ (C=O); 3110 y 3280 cm⁻¹ (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para C₇H₆Cl₂OS: C: 40,01; H: 2,87; S: 15,31

Encontrado : C: 39,96; H: 3,00; S: 15,95

Junto a este producto se aísla también de la reacción 4-cloro-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXXI) con un rendimiento de un 25%. P.f. 39°C. (de metanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,59 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,92 (triplete, 2H, CH₂-Cl); 7,47 (doblete, 1H, protón tiofénico en 5). $J_{2,4} = 1,3$ Hz.

Espectro IR (en nujol): 1655 cm⁻¹ (C=O); 3100 y 3280 cm⁻¹ (C-H tiofénicos).

Análisis (%)

Calculado para C₇H₆Cl₂OS: C: 40,01; H: 2,87; S: 15,31

Encontrado : C: 39,80; H: 2,98; S: 15,33

Ambos productos codestilaron del extracto bruto de la reacción y posteriormente se separaron en columna de gel de sílice utilizando como eluyente éter de petróleo: AcOEt 5:1.

Reacción entre 2,4-diclorotiofeno y cloruro de β -cloro-propionilo.

Se obtiene 3,5-dicloro-2-(β -cloro-propionil) tiofeno (LXXIII). Rendimiento 82%; p.f. 49°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,58 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,92 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,11 (singleto, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O); 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_3\text{OS}$: C: 34,49; H: 2,05; S: 13,14

Encontrado: C: 34,60; H: 2,21; S: 13,03

Reacción entre 2,3-diclorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene el 4,5-dicloro-2-(β -cloropropionil)
tiofeno (LXXII). Rendimiento 78%. P.e. $142^\circ\text{C}/0,6\text{ mm Hg}$.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,56 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,91 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 7,60 (singleto, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales) : 1650 cm^{-1} (C=O); 3095 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $C_7H_5Cl_3OS$: C: 34,49; H: 2,05; S: 13,14

Encontrado : C: 34,57; H: 2,17; S: 12,90

Reacción entre 3,4-diclorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene 3,4-dicloro-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXXIV). Rendimiento 82%. P.e. 136°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,58 (triplete, 2H, CH_2 -CO); 3,93 (triplete, 2H, CH_2 -Cl); 7,73 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O) 3100 cm^{-1} (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para $C_7H_5Cl_3OS$: C: 34,49; H: 2,05; S: 13,14

Encontrado : C: 34,60; H: 1,97; S: 13,32

Reacción entre 2,5-diclorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene 2,5-dicloro-3-(β -cloropropionil) tiofeno (LXXVI). Rendimiento 91%; p.e. 140°C/0,6 mm Hg.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,60 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,93 (triplete, 2H, CH₂-Cl); 7,30 (singlete, 1H, protón tiofénico).

Espectro IR (entre cristales): 1655 cm⁻¹ (C=O); 3100 cm⁻¹ (C-H tiofénico).

Análisis (%)

Calculado para C₇H₅Cl₃OS: C: 34,49; H: 2,05; S: 13,14

Encontrado: C: 34,57; H: 1,99; S: 13,26

Reacción entre 2,3,4-triclorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo

Se obtiene 3,4,5-tricloro-2-(β -cloropropionil) tiofeno (LXXV). Rendimiento 90%. P.f. 58°C (de etanol).

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,55 (triplete, 2H, CH₂-CO); 3,91 (triplete, 2H, CH₂-Cl).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_4\text{OS}$: C: 30,21; H: 1,43; S: 11,51

Encontrado : C: 30,00; H: 1,56; S: 11,70

Reacción entre 2,3,5-triclorotiofeno y cloruro de β -cloropropionilo.

Se obtiene 2,4,5-tricloro-3-(β -cloropropionil)
tiofeno (LXXVII). Rendimiento 91%. P.e. $145^\circ\text{C}/0,6\text{ mm Hg}$.

Espectro RMN (Deuterocloroformo): δ 3,54 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,90 (triplete, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$).

Espectro IR (entre cristales): 1650 cm^{-1} (C=O).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_4\text{OS}$: C: 30,21; H: 1,43; S: 11,51

Encontrado : C: 30,39; H: 1,50; S: 11,32

III. Síntesis de 1-Bencil-4-(p-clorobencil)-4-hidroxi- piperidina.

Siguiendo el procedimiento habitual se preparó el cloruro de p-clorobencil magnesio a partir de 0,5 moles del derivado halogenado y 0,55 átomos-gramo de magnesio en éter anhidro. Una vez completada la reacción se añadió goteando una solución etérea de 1-bencil-4-hidroxipiperidina (0,25 moles). Completada la adición la mezcla se agitó durante la noche y a continuación se vertió sobre 1 kg de hielo y 0,6 moles de ácido acético. La capa etérea fué separada y lavada con agua. Las aguas de lavado y la solución ácida se llevaron hasta pH alcalino con solución de hidróxido amónico. La amina libre se - extrajo con éter y la solución etérea una vez seca y eliminado el disolvente rindió un aceite que tratado con - etanol saturado de ClH suministró el hidrocioruro de 1-bencil-4-clorobencil-4-hidroxipiperidina.

Rendimiento 55%; P.f. = 215°C.

Síntesis de 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina

Una solución de hidrocloreuro de 1-bencil-4-clorobencil-4-hidroxipiperidina (40 grs) en 1 litro de etanol se hidrogenó a 40°C en presencia de 10 grs. de paladio sobre carbón activo al 10% hasta absorber la cantidad teórica de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La dilución con éter seco suministró cristales de p.f.= 226°C, correspondientes al derivado desbencilado con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

IV. A. Síntesis de γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butirotienonas.

Método General

Una mezcla de 4-clorobencil-4-hidroxipiperidina (0,5 moles), bicarbonato sódico (0,8 moles), la correspondiente clorocetona (0,55 moles) y trazas de yoduro potásico, se calienta a reflujo de 500 ml de tolueno seco, durante tres días. La mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con éter y los filtrados se concentran a vacío y se redisuelven en éter. La amina se extrae con solución de ácido acético 2N y los extractos ácidos se llevan hasta basicidad con solución de NaOH diluída y se extrae con éter. El producto se purifica a través de una columna de gel de sílice Kieselgel 60, utilizando como eluyente acetona/hexano en proporción 1:1.

Hidrocloruro de 5-bromo-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butiril] tiofeno (LXXXI).

Rendimiento 50%. P.f= 194°C (de etanol/éter).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O), 3370 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_2\text{S.HCl}$: C: 48,68; H: 4,86; N: 2,83

Encontrado : C: 48,96; H: 5,12; N: 2,80

3-Bromo-2-[γ -(4-pclorobencil-4-hidroxipiperidino)butiril]-
tiofeno. (LXXXII)

Rendimiento 45%. P.f. = 85°C (benceno/éter de petróleo).

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O), 3380 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_2\text{S}$: C: 52,27; H: 5,03; N: 3,06

Encontrado : C: 51,90; H: 4,96; N: 3,39

4-Bromo-2-[γ -(4-[p-clorobencil]-4-hidroxipiperidino) butiril]
tiofeno (LXXXIII)

Rendimiento 47%. El producto una vez purificado cromato-
gráficamente resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br) : 1655 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_2\text{S}$: C: 52,27; H: 5,03; N: 3,06

Encontrado : C: 52,00; H: 5,30; N: 3,35

3,5-Dibromo-2- [γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
butiril] tiofeno . (LXXXIV)

Rendimiento 50%. El producto una vez purificado cromato-
gráficamente resultó ser un sólido vítreo incristaliza-
ble.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 44,81; H: 4,10; N: 2,61

Encontrado : C: 45,00; H: 4,34; N: 2,83

4,5- Dibromo-2 - [γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
butiril] tiofeno (LXXXV)

Rendimiento 49%. P.f. 88°C (de benceno/éter de petróleo).

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 44,81; H: 4,10; N: 2,61

Encontrado : C: 45,05; H: 4,30; N: 2,91

3,4-Dibromo-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butiril] tiofeno (LXXXVI).

Rendimiento 48%. P.f. 75°C (de benceno/éter de petróleo).

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3360 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 44,81; H: 4,10; N: 2,61

Encontrado : C: 44,95; H: 4,27; N: 2,82

2,5-Dibromo-3-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butiril] tiofeno (XCV)

Rendimiento 48%. El producto una purificado cromatográficamente resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{22}Br_2ClNO_2S$: C: 44,81; H: 4,10; N: 2,61

Encontrado : C: 44,46; H: 4,31; N: 2,93

3,4,5-Tribromo-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
butiril] tiofeno. (LXXXVII)

Rendimiento 51%. P.f. = 115°C. (de benceno/éter de petróleo)

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3380 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{21}Br_3ClNO_2S$: C: 39,05; H: 3,41; N: 2,27

Encontrado : C: 39,40; H: 3,70; N: 2,43

2,4,5-Tribromo-3-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
butiril] tiofeno (XCVI).

Rendimiento 50%. P.f. 95°C (de benceno/éter de petróleo)

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3380 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{21}Br_3ClNO_2S$: C: 39,05; H: 3,41; N: 2,27

Encontrado : C: 39,04; H: 3,23; N: 2,34

Hidrocloruro de 5-cloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxi-
piperidino) butiril]tiofeno (LXXXVIII)

Rendimiento 50%. P.F. 190°C (de etanol/éter de petróleo).

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH).

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2NO_2S.HCl$: C:53,51; H:5,35; N:3,12

Encontrado : C:53,31; H:5,48; N:3,00

3-Cloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) buti-
ril]tiofeno (LXXXIX)

Rendimiento 46%. El producto, una vez purificado cromato-
gráficamente resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2NO_2S$: C: 58,25; H: 5,68; N: 3,40

Encontrado: C: 58,41; H: 5,92; N: 3,40

4-Cloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butiril]
tiofeno (XC).

Rendimiento 46%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2NO_2S$: C: 58,25; H: 5,68; N: 3,40

Encontrado: C: 58,37; H: 5,81; N: 3,42

3,5-Dicloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butiril]
tiofeno (XCI).

Rendimiento 44%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 53,75; H: 4,92; N: 3,13

Encontrado : C: 54,00; H: 4,73; N: 3,19

4,5-Dicloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
butiril] tiofeno (XCII)

Rendimiento 48%. P.f. = 81°C (de benceno/éter de petróleo)

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3380 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 53,75; H: 4,92; N: 3,13

Encontrado : C: 53,61; H: 4,63; N: 3,43

3,4-Dicloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
butiril] tiofeno. (XCIII)

Rendimiento 50%. P.f. 70°C (de benceno/éter de petróleo)

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 53,75; H: 4,92; N: 3,13

Encontrado : C: 54,10; H: 4,63; N: 3,09

2,5-Dicloro-3-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)butiril]tiofeno (XCVII)

Rendimiento 45%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 53,75; H: 4,92; N: 3,13

Encontrado : C: 53,97; H: 4,96; N: 3,00

3,4,5-Tricloro-2-[γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)butiril]tiofeno (XCIV)

Rendimiento 41%. El producto, una vez purificado cromato

gráficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}$: C: 49,89; H: 4,36; N: 2,91

Encontrado : C: 49,61; H: 4,47; N: 2,98

2,4,5- Tricloro-3-[γ -(4-p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) butiril]tiofeno. (XCVIII)

Rendimiento 42%.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}$: C: 49,89; H: 4,36; N: 2,91

Encontrado : C: 49,80; H: 4,53; N: 3,00

B. Síntesis de β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propiotienonas

Método General

Se procede de la misma forma que en el caso de las γ -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)butirotienonas, - empleando las correspondientes β -cloropropiotienonas.

Hidrocloruro de 5-bromo-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil]tiofeno (XCIX).

Rendimiento 48%. P.f. 201°C (de etanol/éter)

Espectro IR (en nujol): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_2\text{S.HCl}$: C:47,59; H:4,59; N:2,92

Encontrado : C:47,45; H:4,65; N:2,80

3-Bromo-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil] tiofeno. (C)

Rendimiento 51%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrCl NO}_2\text{S}$: C: 51,52; H: 4,74; N: 3,16

Encontrado : C: 51,60; H: 4,64; N: 3,20

4-Bromo-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil] tiofeno (CI)

Rendimiento 42%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{19}H_{21}BrClNO_2S$: C: 51,52; H: 4,74; N: 3,16

Encontrado : C: 51,87; H: 4,53; N: 3,32

3,5-Dibromo-2- [β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno. (CII)

Rendimiento 41%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{19}H_{20}Br_2ClNO_2S$: C: 43,72; H: 3,83; N:2,68

Encontrado : C: 44,00; H: 3,65; N:2,98

4,5- Dibromo-2- [β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propioniol] tiofeno (CIII)

Rendimiento 47%. El producto, una vez purificado cromato-

gráficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3380 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 43,72; H: 3,83; N: 2,68

Encontrado : C: 43,45; H: 4,00; N: 2,36

3,4-Dibromo-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno (CIV)

Rendimiento 48%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 43,72; H: 3,83; N: 2,68

Encontrado : C: 43,53; H: 3,62; N: 2,98

150

2,5-Dibromo-3-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno (CXIII).

Rendimiento 40%. El producto una vez purificado cromato
gráficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 43,72; H: 3,83; N: 2,68
Encontrado : C: 44,00; H: 3,73; N: 2,43

3,4,5-Tribromo-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno (CV)

Rendimiento 48%. P.f. 125°C (de benceno/éter de petróleo)

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 37,96; H: 3,16; N: 2,33
Encontrado : C: 38,28; H: 2,96; N: 2,15

2,4,5-Tribromo-3-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil]tiofeno. (CXIV)

Rendimiento 45%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3380 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_3\text{ClNO}_2\text{S}$: C: 37,96; H: 3,16; N: 2,33

Encontrado : C: 37,64; H: 3,00; N: 2,53

Hidrocioruro de 5-cloro-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil]tiofeno. (CVI)

Rendimiento 47%. P.f. 199°C (de etanol/éter)

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S.HCl}$: C: 52,47; H: 5,06; N: 3,22

Encontrado : C: 52,70; H: 4,95; N: 3,42

3-Cloro-2- [β -(4-p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil] tiofeno (CVII)

Rendimiento 44%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$: C: 57,28; H: 5,27; N: 3,51

Encontrado : C: 57,50; H: 5,00; N: 3,64

4-Cloro-2- [β -(4-p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino) propionil]tiofeno (CVIII)

Rendimiento 42%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3370 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{19}H_{21}Cl_2NO_2S$: C: 57,28; H: 5,27; N: 3,51

Encontrado : C: 56,96; H: 5,48; N: 3,73

3,5-Dicloro-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil]tiofeno (CIX)

Rendimiento 46%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{19}H_{20}Cl_3NO_2S$: C: 52,71; H: 4,62; N: 3,23

Encontrado : C: 52,50; H: 4,63; N: 3,10

4,5-Dicloro-2-[β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil]tiofeno (CX)

Rendimiento 43%. El producto, una vez purificado cromato-

gráficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3400 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 52,71; H: 4,62; N: 3,23

Encontrado : C: 52,52; H: 4,80; N: 3,52

3,4-Dicloro-2- [β -(4-p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino]
propionil] tiofeno (CXI)

Rendimiento 50%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1655 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 52,71; H: 4,62; N: 3,23

Encontrado : C: 53,00; H: 4,42; N: 3,12

2,5-Dicloro-3- [β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno (CXV)

Rendimiento 50%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$: C: 52,71; H: 4,62; N: 3,23

Encontrado : C: 52,60; H: 4,93; N: 3,42

3,4,5-Tricloro-2- [β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno (CXII)

Rendimiento 48%. El producto una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3380 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{19}H_{19}Cl_4NO_2S$: C: 48,82; H: 4,06; N: 2,99

Encontrado : C: 49,00; H: 3,90; N: 2,63

2,4,5-Tricloro-3- [β -(4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidino)
propionil] tiofeno (CXVI)

Rendimiento 47%. El producto, una vez purificado cromatográficamente, resultó ser un sólido vítreo incristalizable.

Espectro IR (en K Br): 1650 cm^{-1} (C=O); 3390 cm^{-1} (OH)

Análisis (%)

Calculado para $C_{19}H_{19}Cl_4NO_2S$: C: 48,82; H: 4,06; N: 2,99

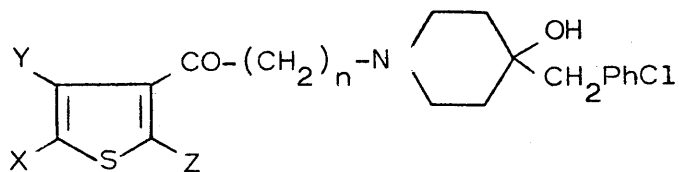
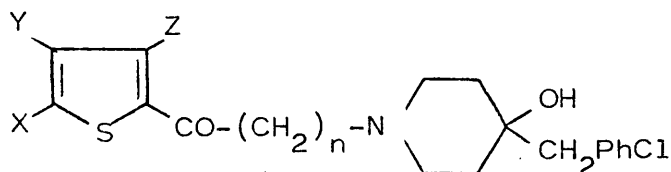
Encontrado : C: 48,52; H: 4,13; N: 2,71

C A P I T U L O V I

C O N C L U S I O N E S

CONCLUSIONES

En esta Memoria se describen los resultados del estudio de las vías de acceso para la síntesis de varias series de compuestos de isómeros tiofénicos del Haloperidol, uno de los agentes antipsicóticos de uso clínico más generalizado, y de compuestos referibles, de fórmula general



en las que X : Y : Z son H, Cl o Br en todas las combinaciones posibles y n = 2 ó 3.

El desarrollo de este tema de investigación ha permitido alcanzar las siguientes conclusiones:

1ª) Utilizando métodos ya conocidos se han sintetizado los tiofenos mono, di, y trihalogenados de partida en todas las posiciones siendo los halógenos estudiados el cloro y el bromo. Estos métodos son: halogenación directa, deshalogenación, nueva halogenación y transhalogenación sustituyendo los bromos por cloros. Los productos así obtenidos son susceptibles de acilación empleando cloruros de 3-clorobutirilo y 2-cloropropionilo en medio de sulfuro de carbono seco y utilizando como catalizador tricloruro de aluminio anhidro.

2ª) La reacción anterior da lugar a ocho series de compuestos, no descritos en la bibliografía, 2-(γ -clorobutiril) bromotiofenos; 2-(γ -clorobutiril) clorotiofenos; 3-(γ -clorobutiril bromotiofenos y 3-(γ -clorobutiril) clorotiofenos en el caso de que el agente acilante sea el cloruro de 3-clorobutirilo y 2-(β -cloropropionil) bromotiofenos; 2-(β -cloropropionil) clorotiofenos; 3-(β -cloropropionil) bromotiofenos, y 3-(β -cloropropionil) clorotiofenos, cuando el tiofeno de partida se acila con cloruro de 2-cloropropionilo. Es decir, la reacción de acilación tiene lugar tanto en posiciones α como β del anillo de tiofeno.

3ª) En dos de las series anteriores: 3-(γ -clorobutiril) bromotiofenos y 3-(β -cloropropionil) bromotiofenos, tienen lugar juntamente con la reacción normal esperada de acilación en posición 3, reacciones simultáneas de sustitución-eliminación, con ataque del catión acilo a una de las posiciones α ocupadas por bromo, con eliminación de este último e hiperbromación tanto de los productos de partida como de los productos de reacción.

Se propone un mecanismo que explica los resultados obtenidos.

4ª) Contrariamente a los resultados obtenidos con las dos series anteriormente citadas, en las series: 2-(γ -clorobutiril) bromotiofenos y 2-(β -cloropropionil) bromotiofenos la reacción tiene lugar de forma prácticamente exclusiva acilandose el bromotiofeno de partida en una de las posiciones α libres, con rendimientos elevados (70-90%). Idéntica situación tiene lugar en el caso de las series: 2-(γ -clorobutiril)clorotiofenos y 2-(β -cloropropionil) clorotiofenos.

5ª) En el caso de las series: 3-(γ -clorobutiril) clorotiofenos y 3-(β -cloropropionil) clorotiofenos tam-

co tienen lugar reacciones de sustitución-eliminación - como en el caso de los bromotiofenos. La acilación tiene lugar en alguna de las posiciones β libres del anillo y con rendimientos elevados (65-90%). Esta diferencia se explica por la mayor electronegatividad del cloro -que impide su salida como catión clorinio- y por la mayor - fortaleza del enlace C-Cl.

6º) En el caso de que la acilación tenga lugar en compuestos como el 3-bromo y 3-clorotiofenos con dos posiciones α libres, se obtienen los dos isómeros previsibles, es decir, los derivados sustituidos en 2,3 y 2,4 que pueden separarse cromatográficamente y cuya asignación estructural ha sido efectuada en base a los datos de su - registro RMN. El ataque en todos los casos tiene lugar - preferentemente sobre la posición α conjugada con el halógeno. Así, el rendimiento en el derivado 2,3 es aproximadamente doble que en el derivado 2,4.

7º) Las ocho series de clorocetonas obtenidas es susceptible de reaccionar con una amina secundaria -como en nuestro caso, la 4-(p-clorobencil)-4-hidroxipiperidina- verificandose una sustitución nucleófila del cloro terminal de la cadena alifática por la amina. Esta alquilación

del grupo amino tiene lugar en el seno de un disolvente aprótico -benceno, tolueno, éter, etc.- y viene catalizada por trazas de un yoduro inorgánico, mientras que el cloruro de hidrógeno formado en la reacción es simultáneamente eliminado por la presencia, en fase heterogénea, de un compuesto básico inorgánico -carbonato o bicarbonato sódicos- o por un exceso de amina. La reacción tiene lugar con rendimientos aceptables (50% aproximadamente) y

8ª) Finalmente, y utilizando el método anterior, se sintetizaron toda una serie de aminocetonas, hasta un número de 36, isósteras del haloperidol, cuya fórmula general ha sido indicado al principio de este resumen, - que no habían sido descritas en la bibliografía científica, de las que se ha iniciado un estudio de su actividad farmacológica como antipsicóticos, anticolinérgicos y - analgésicos potenciales.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

- 1) H.L. Friedman: "Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity". National Academy of Sciences - National Research Council Publication Nº 206. Washington D.C., pag. 295 (1951).
- 2) I. Langmuir: J. Amer. Chem. Soc., 41, 868, 1543 (1919)
- 3) H. Erlenmeyer y E. Berger: Biochem. Z., 252, 22, - (1932); 255, 429 (1932); 262, 196, (1933).
- 4) H. Erlenmeyer y M. Leo: Helv. Chim. Acta, 16, 897, (1933).
- 5) H.G. Brimm: Z. Elektrochem., 31, 474 (1925); 34, 430, (1928); Angew. Chem., 42, 367 (1929); 47, 53, 594 (1934).
- 6) H. Erlenmeyer, E. Berger y M. Leo : Helv. Chim. Acta 16, 733 (1933).
- 7) H. Erlenmeyer, J.P. Jung y E. Sorkin: Helv. Chim. Acta, 29 , 1960 (1946).
- 8) H. Erlenmeyer y M. Leo: Helv. Chim Acta, 16, 1381 (1933).

- 9) H. Erlenmeyer y H. Rey-Bellet: *Helv. Chim. Acta*, 37 234, (1954).
- 10) H. Erlenmeyer y E. Willi: *Helv. Chim. Acta*, 18, 740 (1935).
- 11) A. Burger: "Relation of Chemical Structure and Biological Activity", en *Medicinal Chemistry*, Vol.1, pág. 64, 3ª Ed. Wiley-Interscience (1970).
- 12) H.L. Friedman : referencia 1.
- 13) D. Woods: *Brit. J. Exper. Pathol.*, 21, 74 (1940)
- 14) F.R. Benson: *Chem. Rev.*, 41, 1, (1947).
- 15) R.M. Herbst: *Essays in Biochemistry*; J. Wiley & Sons Inc., New York, 1956, p. 141.
- 16) R. Madroñero, A. Sánchez-Insúa, J. del Río y C. Vidal: *Eur. J. Med. Chem.* 9, (4), 445, (1974).
- 17) C.R. Noller: "Chemistry of Organic Compounds", 2ª Ed. Saunders, Philadelphia, pág. 272 (1957).
- 18) V. Schomaker y L. Pauling: *J. Amer. Chem. Soc.*, 61, 1769, (1939).
- 19) H.C. Louguet-Higgins: *Trans. Faraday Soc.*, 45, 173 (1949).
- 20) J. Metzger, P. Gley y F. Ruffler: *J. Chim. Phys.*, 51, 52, (1954).

- 21) I. Martin-Smith y W. Reid: J. Med. Pharm. Chem. 1, 507 (1959).
- 22) A. Burger: "Medicinal Chemistry", 3ª Ed. Wiley - Interscience, (1970).
- 23) J. Mills: Patente USA 2.938.921 (Mayo 31, 1960);
B. Levy y R.P. Atilquist : J. Pharmacol. Exp. Therap. 130, 334, (1960).
- 24) L. Villa y E. Grana: Il Farmaco. Ed. Sci., 18, 871, (1963).
- 25) J. Klepping, R. Michael, H. Tron-Loisel y R. Trughotz: Comt. rend. Soc. Biol., 154, 2001, (1960).
- 26) H.C. Corrodi, H. Persson, A. Carlsson y J. Roberts: J. Med. Chem., 6, 751 (1963).
- 27) V.M. Teotino, L.P. Fritz, G. Steis y D. Dellabella: Il Farmaco, Ed. Sci., 17, 252 (1961).
- 28) A.M. Lauds: J. Pharmacol. Exp. Therap., 104, 474, (1952).
- 29) A.M. Hjort, L.O. Randall y E.J. De Beer: J. Pharmacol. Exp. Therap., 92, 283, (1948).
- 30) R. Baltzly y J.S. Buck: J. Am. Chem. Soc., 62, 164, (1940).

- 31) R.H. Utloth, J.R. Kirk, W.A. Gould y A.A. Larsen: J. Med. Chem., 9, 88 (1966).
- 32) E.J. Ariens: Ann. N.Y. Acad. Sci., 139, 606 (1967)
- 33) C. Corral, V. Darias, M.P. Fernández-Tomé, R. Madroñero y J. del Río: J. Med. Chem. 16, 882 (1973).
- 34) S. Conde, C. Corral, R. Madroñero, A. Sánchez Alvarez-Insúa, M.P. Fernández-Tomé, J. del Río y M. Santos: J. Med. Chem. 20, 970, (1977).
- 35) V. Darias y J. del Río: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, Nr. 11, 1756-1759 (1974).
- 36) V. Darias, R. Madroñero y J. del Río: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, Nr. 11, 1751-1756 (1974).
- 37) R. Madroñero, C. Corral y N. Ulecía: Patente Española Nº 393.101, y N. Ulecía. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad Complutense. Junio 1972.
- 38) M.P. Fernández-Tomé, J.A. Fuentes, R. Madroñero y J. del Río: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 25, Nr. 6, 926-934.
- 39) L. Lorente, R. Madroñero, S. Vega: An. Quím. 70, 974 (1974).

- 100 -
- 40) A. Cruceyra, V. Gómez Parra y R. Madroñero: An. Quím. 71, 103, (1975).
 - 41) Janssen, P.A.J.: Acta Physiol. Pharmac. néerl.; 7, 373-402 (1958).
 - 42) P.A.J. Janssen y N.B. Eddy: J. Mednl. Pharm. Chem. 2, 373 (1960).
 - 43) P.A.J. Janssen y col.: J. Mednl. Pharm. Chem.; 1, 281 (1959).
 - 44) P. Carrabateas y L. Grumbach: J. Mednl. Pharm. Chem. 5, 913, (1962)
 - 45) L.S. Goodman y A. Gilman: "The Pharmacological Basis of Therapeutics".; 5ª Ed. MacMillan Publishing Co., Inc. New York 1975.
 - 46) C. Troyanowsky: Bull. Soc. Chim. France, 1424 (1955)
 - 47) S. Gronowitz, T.R. Raznikiewicz : Org. Synth. 44, 9 (1964).
 - 48) F.F. Blieke, J.H. Burckhalter: J. Am. Chem. Soc. 64, 477 (1942).
 - 49) R. Mozingo y col: J. Am. Chem. Soc. 67, 2094, (1945)
 - 50) M. Janda y col.: Synthesis 1972, 545.

- 51) W. Steinkopf., W. Köhler : Justug Liebigs Ann. Chem. 532, 250 (1937).
- 52) H.L. Coonradt, H.D. Hartough: J. Am. Chem. Soc. 70, 1158, 2564 (1948).
- 53) S. Conde, C. Corral, R. Madroñero y A. Sánchez-Insúa: Synthesis, 1976, 412.
- 54) S. O. Lawersson,: Ark. Kemi. 11, 317, 325, 373 (1957)
- 55) W. Steinkopf, W. Köhler.: Ann. 532, 250,273, 274 (1937).
- 56) S. Conde, C. Corral, R. Madroñero y A. Sánchez Alvarez-Insúa.: Syntesis 1976, 412.
- 57) Ya. L. Goldfarb, P.A. Koustantinov.: Bull. Akad. Sci. U.S.S.R. Div. Chem. Sci. S.S.R. 1957, 113.
- 58) E. Profft, A. Kubat : Ann. Chem. Liebigs 634, 185 (1960).
- 59) A.W. Weston, R.J. Michaels : J. Am. Soc. 72, 1422 (1950).
- 60) S. Gronowitz y col.: Arkiv. Kemi 17, 165 (1961).
- 61) R. Motoyama y col.: Nippon Kagaku Zasshi 78, 950 (1957).

- 62) H.M. Priestley, C.D. Hurd : J. Am. Chem. Soc. 69, 1173 (1947).
- 63) S. Gronowitz: Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 1. pág. 60. Academic Press. New York. 1963.
- 64) P.R. Austin y J.R. Johnson.: J. Am. Chem. Soc. 54, 647 (1932).
- 65) N.J. Harper y col.: J. Pharm. Pharmac., 18, 150 (1966)
- 66) L. Summers.: Chem. Rev., 55, 326 (1955)
- 67) H. Baganz: Angew. Chem. 71, 366 (1959).
- 68) H. Gross, E. Höft: Z. Chem. 4, 401 (1964).
- 69) E.R. Alexander : J. Am. Chem. Soc. 70, 2592 (1948).
- 70) H.E. Zaugg, B.W. Horrow: J. Am. Chem. Soc. 72 3004 (1950).
- 71) J.W. Magee, H.R. Henze : J. Am. Chem. Soc., 60, 2148 (1938).
- 72) H.R. Henze, C.B. Holder: J. Am. Chem. Soc., 63, 1943 (1941).
- 73) R.C. Elderfield, C. Ressler: J. Am. Chem. Soc., 72 4059 (1950).
- 74) Z.A. Krasnaya, S.S. Yufit, F.V. Kucherov: Izvestija Akademii nauk SSSR ser. Chim. 1969, 411.